

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

No

274

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JEAN RAGU

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Mai 1904 à Fontainebleau (Seine-et-Marne)

Contribution à l'étude des Wassermann irréductibles

Président de Thèse : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1931

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JEAN RAGU

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Mai 1904 à Fontainebleau (Seine-et-Marne)

Contribution à l'étude des Wassermann irréductibles

Président de Thèse : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1931

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... M. BALTHAZARD

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE
Physiologie	ROGER.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÖPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET
	GARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.....	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Physiologie.....	BINET.
Chimie biologique.....	BLANCHETIERE.
Pathologie chirurgicale.....	BROCQ.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES.
Physique.....	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique.....	ECALLE.
Urologie.....	FEY.
Pathologie expérimentale.....	GARNIER.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Histologie.....	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Anatomie.....	HOVELACQUE.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Parasitologie.....	JOYEUX.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique.....	LEROUX.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie.....	LÉVY-SOLAL.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pharmacologie.....	MERCIER FERNAND.
Histologie.....	MILLOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie.....	MULON.
Anatomie Pathologique.....	OBERLING.
Anatomie.....	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUENU.
Physiologie.....	RICHT Fils.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SEZARY.
Pathologie médicale.....	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique.....	VAUDESCAL.
Ophtalmologie.....	VELTER.
Histologie.....	VERNE.
Obstétrique.....	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

Pharmacologie	MM. BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Parasitologie	LEQUEUX.
Physique	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	ZIMMERN.
	DEMELIN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

Clinique médicale	MM. ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DEBRÉ.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique médicale	FIESSINGER.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	MATHIEU.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale	LE LORIER.
Clinique chirurgicale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MM. MAUCLAIRE, agrég.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Chevalier de la Légion d'honneur

*qui m'a inspiré le sujet de ce
travail, dont la grande expé-
rience m'a été, chaque jour,
un guide précieux, témoigna-
ge de respectueuse reconnais-
sance.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR PAUL BRAUN

*qui m'a donné, entre beaucoup
de choses, le goût de mon
métier,*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1921 M. SERGENT

1922 M. GOSSET

Externat

1923 M. GREGOIRE

1924-1925 M. BEZANÇON

Internat

1928 M. GUY LAROCHE

— M. BEZANÇON

1929 M. BRULE

— M. MOUQUIN

1930 M. GOUGEROT

1931 M. DEBRÉ.

*auprès desquels j'ai passé tant
d'années heureuses. Faible té-
moignage de mon profond
attachement.*

A MM. HUTINEL, DUCHON, BARIETY, PELTIER,

AU D^r BIZARD, THIBAUT, BLUM

LEIBOVICI, VIGNERON, POTEZ.

A MM. PEYRE ET DESGREZ

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

La réaction de Bordet-Wassermann est généralement considérée comme une des pierres d'angle des méthodes de diagnostic et des procédés thérapeutiques utilisés en syphiligraphie. Son emploi est à l'heure actuelle à peu près universel. Elle a débordé les cadres de la syphiligraphie, et l'examen d'un malade de médecine générale n'est complet que lorsqu'on a pratiqué une réaction de Bordet-Wassermann au même titre qu'une analyse d'urine.

En 1912, Gougerot et Parent montraient que la réaction étudiée par Wassermann, Niesser et Bruck dans le sérum des syphilitiques était un fait d'importance capitale.

Ces réactions permettaient en nombre de cas de poser un diagnostic certain, alors qu'autrefois la clinique hésitait, attendant l'apparition de nouvelles lésions ou les résultats d'un traitement d'épreuve... « Elle est, dans la plupart des cas, la méthode de choix, et nul ne conteste plus sa valeur diagnostic. »

Le succès de la réaction de Wassermann depuis 1912 n'a cessé de croître. « On ne saurait trop insister sur les services rendus par la réaction de Bordet-Was-

sermann, non seulement en dermatologie et en vénéréologie, mais encore en pathologie générale, en chirurgie et dans toutes les branches spécialisées de la médecine, et ceux-là seuls peuvent les contester, qui n'ont pas l'habitude de cette réaction. Elle rend à la thérapeutique d'immenses services dans un diagnostic clinique douteux, quand la réaction de Wassermann, affirmant la syphilis, commande par cela même le traitement anti-syphilitique. Tranchant d'un diagnostic qui hésitait, elle permet d'appliquer immédiatement un traitement spécifique rationnel, de gagner un temps souvent précieux, d'améliorer les lésions avant qu'elles ne soient devenues irréparables, d'assurer une guérison plus facile. »

Aussi certains auteurs trop enthousiastes ont-ils voulu demander à la réaction ce qu'elle ne pouvait donner. En contribuant à la répandre, ils ont voulu lui faire rendre des services qu'elle ne pouvait fournir : la réaction est parfois tombé mal à propos hors de la médecine, dans le domaine public.

Ainsi certains auteurs proclament que la réaction de Wassermann est le seul et meilleur guide du traitement et ils mettent en formule : réaction positive = traitement, réaction négative = repos.

Dès 1912, Gougerot s'était élevé contre cette formule. « Vraiment trop simplistes sont ces deux règles thérapeutiques. Que de déceptions on ne manquerait pas d'avoir si l'on s'en tenait à la lettre. En effet, les récidives ne sont pas rares malgré la persistance d'une réaction négative. En effet, la réaction peut

rester positive malgré le traitement le plus énergique et le plus prolongé. Si l'on veut à toute force transformer une réaction positive en une réaction négative, si on se guide pour traiter les syphilitiques sur la réaction de Wassermann seule (Blank), on risque d'intoxiquer l'organisme et de créer autour de soi des syphilophobes, des neurasthéniques et des hypocondriaques. »

La réaction de Wassermann n'est qu'un symptôme qui, pris isolément, n'est pas suffisant. Il faut l'associer aux autres signes cliniques. Il existe un certain nombre de cas où la réaction de Wassermann, par sa positivité ou sa négativité, constitue un élément discordant dans le tableau de la maladie. Ces faits ont posé le problème du parallélisme entre la sérologie et la clinique.

Aussi les paradoxes de la réaction de Wassermann, selon l'heureuse expression de Gougerot, deviennent de plus en plus nombreux depuis que l'on étudie mieux cette réaction en multipliant les techniques.

Les syphilis évolutives à Wassermann négatif décrites par Chevallier, les oscillations de la séro-réaction de Wassermann précisées par Gougerot, sont autant d'anomalies d'un puissant intérêt.

De même il existe au cours de l'évolution des syphilis, des réactions de Bordet-Wassermann qui restent positives malgré tous les traitements employés. Ce sont les Bordet-Wassermann irréductibles dont l'interprétation a été faite différemment selon les auteurs et pour lesquels la thérapeutique s'est le plus souvent

montrée impuissante. A quoi correspondent ces réactions et quel pronostic comportent-elles?

A la réunion dermatologique de Lyon, Gougerot distinguait déjà la question pronostique de la partie thérapeutique dans cette irréductibilité des Wassermann.

Les observations rapportées et la thérapeutique mise en œuvre jusqu'ici, montrent deux grandes tendances, deux grands courants d'idées. Pour les uns la réaction de Bordet-Wassermann irréductible traduit une syphilis évolutive ou qui peut le devenir. Ils citent des observations où l'irréductibilité de la réaction a précédé une évolution vers une localisation nerveuse de pronostic le plus souvent grave, quelquefois de terminaison fatale. Aussi pensent-ils qu'une thérapeutique intensive et appropriée doit être faite.

Pour les autres, l'irréductibilité de la réaction n'est qu'un reliquat, une cicatrice dont la valeur pronostic n'est nullement démontrée. A traiter trop intensivement ces malades, on risque d'être plus nuisible qu'utile. Ils rapportent des observations où le simple repos en dehors de tout traitement a suffi à négativer la réaction.

Ces opinions différentes correspondent à des faits différents observés par des auteurs différents.

Au cours de l'étude entreprise ici il semble qu'on puisse dire avec Gougerot et Louste que chaque cas demande un examen et un jugement spécial. La conduite à tenir variera suivant les cas. On ne peut à

l'avance dicter une thérapeutique standard chez les malades ayant un Wassermann irréductible.

Ces causes différentes montrent qu'en matière de syphiligraphie comme ailleurs il peut être difficile de vouloir édicter une directive unique et comme le cite si souvent notre maître Braun : « Dans les cas obscurs, le médecin doit se tenir dans une sage réserve et observer la nature, au lieu de trancher du savant, comme on le voit faire si souvent. Cette dernière manière de se conduire ne peut être que le partage de la présomption ou de l'ignorance ». La parole de Corvisart est toujours d'actualité.

CHAPITRE PREMIER

CE QU'IL FAUT ENTENDRE PAR L'IRRÉDUCTIBILITÉ DE LA RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN

L'irréductibilité de la réaction de Bordet-Wassermann n'est pas définie de la même manière par la plupart des auteurs et il semble qu'un accord soit même loin de pouvoir se faire.

Pour les uns elle est, comme le décrit Schulmann, « une réaction sérologique qui demeure positive malgré un traitement intensif par les divers médicaments à leur dose maxima pendant au moins deux années en l'absence de tout accident cutané ou muqueux, de toute manifestation viscérale appréciable et en particulier de tout symptôme neurologique, la ponction lombaire ayant prouvé le caractère absolument normal du liquide céphalo-rachidien ».

Pour les autres, comme Norman Tobias, il semble qu'il faille élargir le cadre du débat. La réaction de Bordet-Wassermann sera dite irréductible lorsque, en l'absence de symptômes cliniques de la maladie et malgré un traitement intensif et régulier poursuivi

pendant un temps suffisant, la réaction demeure positive, irréductible.

Sous le nom de Bordet-Wassermann irréductible, se range donc en fait une série de cas cliniques, dont la réaction de Bordet-Wassermann, fixée dans une positivité totale malgré les traitements, est le seul lien commun : l'examen complet des malades et l'évolution clinique montre que l'on se trouve en présence d'un groupe de faits en réalité très différents, que notre impuissance thérapeutique et notre ignorance pathogénique classent sous une dénomination commune.

Un grand groupe doit être fait tout d'abord où la réaction de Wassermann irréductible semble être due à une particularité thérapeutique. Ce sont ces cas d'arseno-résistance et surtout de semi-arseno-résistants décrits par Gougerot et ses élèves ou les accidents cliniques sont à minima et où une thérapeutique inappropriée est sans action sur le Bordet-Wassermann qui demeure positif.

Ces cas très nombreux constituent ce qu'on pourrait appeler les pseudo-Bordet-Wassermann irréductibles. Il peut suffire de changer de médicament, la réaction se négativera souvent après une très longue période de positivité; tel devait être le cas rapporté par Belgodere, de ce pharmacien ayant un Bordet-Wassermann positif depuis vingt ans qui voit sa réaction devenir négative la vingt-cinquième année, après un changement de traitement.

Dans un autre groupe de faits, comme ceux rap-

portés par Gougerot et Levaditi, on se trouve en présence d'une syphilis évolutive grave et où la ponction lombaire lorsqu'elle est pratiquée montre des éléments qui permettent de porter un diagnostic de syphilis évolutive. La réaction de Bordet-Wassermann irréductible traduit là une syphilis d'évolution maligne, de pronostic souvent grave ainsi que le montre la fin de l'évolution vers une localisation nerveuse.

Elle justifie la continuation énergique et intensive du traitement.

Enfin, dans un dernier groupe de faits, l'étude de nos malades ayant un Bordet-Wassermann irréductible nous a amené à penser qu'il pouvait s'agir de perturbations chimiques du sérum que nous étudions en détail plus loin et dont l'existence fixe la réaction de Wassermann dans une positivité totale.

Hors les cas du type de ceux rapportés par Gougerot et Thiroloix, et d'évolution maligne, nous avons été frappés par la bénignité de l'évolution de la syphilis chez nos malades. Cette bénignité pourrait être due à l'intensité et à l'importance des traitements qu'ils ont suivis, mais nous croyons qu'en eux-mêmes ces cas ne comportent un pronostic nullement défavorable et tout au moins l'évolution clinique chez eux le prouve.

CHAPITRE II

LES PERTURBATIONS PHYSICO-CHIMIQUES DU SÉRUM ET L'IRRÉDUCTIBILITÉ DE LA RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN

La réaction de Wassermann ne peut plus, à l'heure actuelle, être considérée comme une réaction spécifique.

Cette notion est déjà ancienne et il faut en France reconnaître qu'elle est due à Nicolas qui, pour l'avoir énoncé le premier, déclancha un certain nombre de polémiques retentissantes.

Nous rappellerons le principe théorique et originel de la réaction de Bordet-Wassermann. Il est exposé tout au long dans de nombreuses publications. L'infection tréponémique amène la formation au sein de l'organisme infecté d'anticorps correspondants et d'éléments nécessaires pour réaliser *in vitro* une réaction de fixation.

Ce sont l'antigène syphilitique, la sensibilisatrice syphilitique, et le complément. On décèle au sein du mélange la liberté ou la fixité du complément à l'aide

d'un indicateur coloré réalisé en l'espèce par les globules rouges.

Après avoir laissé au mélange, antigène et sensibilisatrice syphilitique, le temps nécessaire pour fixer le complément, on ajoute un deuxième mélange, antigène et globule de mouton et sensibilisatrice anti-mouton.

Ce mélange est susceptible de se compléter s'il rencontre, resté libre au sein du premier mélange, le complément qu'en l'absence de sensibilisatrice anti-syphilitique l'antigène syphilitique n'aurait pu fixer. La réaction dès lors est terminée et deux cas peuvent se présenter que l'expérimentateur est à même en fin d'expérience d'apprécier en apparence avec facilité. Dans un premier cas le malade est syphilitique, son sérum possède une sensibilisatrice anti-syphilitique grâce à laquelle le complément se fixe sur l'antigène au cours du premier temps de l'expérience, si bien que dans le second temps, la sensibilisatrice anti-globule, ne trouvant plus de complément libre, est sans action sur les globules qui restent intacts. L'hémolyse ne se produit pas dans la réaction qui est dite positive.

Dans un second cas, le malade étant indemne de syphilis, son sérum ne possède aucune sensibilisatrice, par conséquent le complément reste inemployé dans le premier temps, et le deuxième temps de l'expérience fera réaliser une hémolyse des globules rouges dont l'hémoglobine teinte le sérum : la réaction est dite négative.

Telle est la théorie de la réaction de Bordet-Wassermann et l'on conçoit l'importance de tous les détails techniques pour qu'elle soit faite avec toute sa valeur.

Dans la réaction primitive, en l'absence de la possibilité de cultiver le trépomène, Wassermann et ses collaborateurs s'étaient adressés au foie de fœtus heredo-syphilitique et l'on pouvait peut-être penser que la réaction était spécifique. Mais point n'est besoin d'un antigène spécifique, l'extrait alcoolique de foie hérédito-syphilitique peut être remplacé par une foule d'autres extraits, de foie normal, l'extrait de cœur de cobaye, cœur de bœuf, etc..., par des corps purement chimiques, comme les savons, la cholestérine, les sels biliaires. (Ces corps peuvent constituer d'excellents antigènes où le trépomène et la syphilis n'ont rien à faire.)

Dès 1912, à l'Académie des Sciences, le 23 septembre, Desmoulières signalait : « Nous avons pu avec des solutions de cholestérine diluée dans du sérum physiologique obtenir une déviation partielle du complément avec le sérum syphilitique » ; le 4 novembre de la même année il montre que les expériences effectuées avec le nouvel antigène permettent de dire que cette méthode a pour résultat : 1° de mettre à la portée de tous les praticiens une réaction standard ; 2° de dépister la syphilis dans les premiers jours ; 3° de révéler une réaction positive, alors qu'autrefois cette réaction aurait été considérée négative.

Et déjà l'auteur ajoute dans l'interprétation des

résultats de H6 : « Si le malade est syphilitique certain on conclura à une réaction faiblement positive; si l'on ne possède aucune indication on conclura à une réaction douteuse et très faible. Cet appel à la clinique dans l'interprétation des résultats est, sans vouloir ôter de la valeur à la réaction de Desmoulières déjà extrêmement tendancieux et montre combien le facteur chimique interviendra dans la réaction. Déjà, en 1907, Levaditi et Yanamouchi avaient montré que la déviation du complément était due à des substances solubles dans l'alcool et dans l'éther voisines des lecithines et ayant leur origine dans les tissus. Ces auteurs, néanmoins, l'attribuaient au développement dans les humeurs des syphilitiques de substances particulières qui auraient la propriété de dévier le complément en présence des lecithines.

Plus tard, Levaditi et Marie démontrent que les prétendus anti-corps syphilitiques spécifiques ne possèdent aucun pouvoir immunisant. La réaction de Wassermann ne pouvait plus être considérée comme une véritable réaction de déviation du complément. Le Bordet-Gengou appliqué à la syphilis devait être interprété beaucoup plus simplement comme une réaction physico-chimique dont le mécanisme nous échappe, et où les choses physiques et chimiques ne peuvent être exclues dans leur intervention.

Dans sa thèse, Marthe Gauthier écrivait : « Il ne semble pas y avoir différence de qualité entre le sérum syphilitique et le sérum normal, il n'y aurait

que différence de quantité, c'est-à-dire de mise en présence d'un certain complexe formé par les apports respectifs de l'antigène et du complément. Le sérum du syphilitique fournit à ce complexe un certain apport de même nature dont l'addition ou la combinaison ou le signe électrique a pour résultat de modifier le complexe de telle sorte que le système hémolytique qu'on y ajoute ensuite se trouve incomplet et ne peut réaliser l'hémolyse ».

Brocq-Rousseau, Urbain ont montré, à propos des réactions de déviation dans la tuberculose, qu'en augmentant de cinq à six fois la dose de sérum hémolytique, beaucoup de réactions faiblement positives et quelques positives deviennent négatives.

Wassermann lui-même, en 1923, reconnaissait la difficulté de distinguer les sérums des tuberculeux de ceux des syphilitiques, tous lipophiles.

Maurice Renaud insiste, dans une remarquable communication à la Société médicale des Hôpitaux, sur ce point essentiel que la réaction de Bordet-Wassermann est une réaction quantitative d'ordre physico-chimique où le titrage des éléments qui la constituent est par conséquent essentielle,

Aussi dans cette question des Bordet-Wassermann irréductibles ne semble-t-il que trop justifié de faire intervenir différents facteurs chimiques.

Dès 1913, Louste et Montlaur, à la Société médicale des Hôpitaux, rapportèrent le résultat de leur travail sur le rôle de la cholestérine dans la réaction de Wassermann, et montrèrent que l'addition de quantités

infinitésimales de cholestérine, de lécithine ou d'acide gras aux sérums des animaux permet de produire à volonté toute la gamme de l'échelle de Vernes.

De plus, fait extrêmement intéressant, ces auteurs sont parvenus à déterminer sur le lapin qu'il existait une concentration donnée pour laquelle l'hémolyse était empêchée, mais en-deça et au-delà, c'est-à-dire avec des quantités inférieures ou supérieures de lipoïdes, l'hémolyse pouvait à nouveau se produire. On construit des courbes qui montrent un certain parallélisme entre la réaction de Wassermann et le taux du cholestérol sanguin; mais pour une concentration donnée et supérieure, la courbe redescend vers la négativité. Les sérums qui contiennent 2 à 3 grammes par litre de cholestérine ont un Wassermann qui monte nettement vers la positivité. Au-dessus de 4 grammes on voit au contraire la courbe redescendre plus ou moins régulièrement vers le Wassermann négatif et les auteurs concluent : « Nous croyons que la cholestérine apportée par l'antigène dans la réaction de Wassermann peut, aussi bien que celle existant dans le sérum, jouer un rôle important dans le résultat final de la sero-réaction; de même que la cholestérinémie peut devenir une cause d'erreur dans l'interprétation de la réaction de Wassermann.

Cette expérience princeps de Louste et Montlaur fut reproduite à l'étranger par de nombreux auteurs. Walker et Bittrof spécifient l'influence de la cholestérinémie sur la réaction de Wassermann et emploient comme antigène un extrait de cœur cholestériné. Ils

concluent à la non-spécificité des réactions et à l'influence possible de la cholestérine sur la réaction de Wassermann.

En 1913, Henes insiste longuement dans un article très documenté sur l'importance de la cholestérinémie dans la réaction de Wassermann et sur son influence possible; en particulier, il montre, par une étude du Wassermann dans un cas de néphrite chronique qui s'accompagnait d'hypercholestérinémie, les variations de la réaction. Le cas rapporté par Daland est encore plus saisissant :

Au cours de l'évolution d'une néphrite chronique interstitielle on pratique 4 Wassermann pendant la quinzaine de jours que le malade passe à l'hôpital.

Les deux premiers Wassermann sont positifs, le troisième est partiellement positif et le quatrième douteux. La mesure parallèle de la cholestérinémie montre qu'au début de la néphrite chronique celle-ci était augmentée, puis était descendue progressivement au fur et à mesure que la maladie évoluait. Henes, rapportant ce cas, insiste sur ce fait que la réaction de Wassermann dans de pareilles conditions est nettement influencée par l'hypercholestérinémie. Tout semble se passer comme si la baisse de cholestérine dans le sérum était semblable à l'affaiblissement de l'antigène.

Les travaux de Verdozzi et d'Urbani ont montré que, dans 5 cas sur 26 l'affection chronique du foie, dans lesquels ne se trouvait aucune possibilité de syphilis, la réaction de Wassermann était positive.

Walker montre clairement l'influence du cholestérol sur la réaction. Il détermine la quantité minima de sérum et d'antigène, ceci par titration, suffisante pour que la réaction de fixation se produise, puis il augmente la quantité de sérum et il voit que l'augmentation de la quantité de sérum entraîne une proportion décroissante de l'antigène nécessaire pour avoir une réaction de fixation. « La cholestérine est l'agent spécifique qui, en présence du complément, se combine avec les sérums des syphilitiques ». Walker dans son travail employait un antigène cholestériné et « l'unité de fixation », c'est-à-dire la quantité de sérum nécessaire pour obtenir la réaction de fixation, est sous la dépendance étroite du taux de cholestérol total de la réaction.

Henes insiste encore sur les variations du cholestérol au cours des différentes affections. Ces différences, d'ailleurs, existent dans le cours de la même affection. Il existe également des conditions physiologiques telle que la grossesse, pathologique, telle que la fièvre, au cours desquelles la cholestérinémie est variable. Il n'est pas étonnant que ces variations du cholestérol puissent intervenir dans les résultats du Wassermann : ce qui expliquerait les difficultés techniques pour l'interprétation de ce fait. Si compétents que puissent être les sérologistes dans leur effort de standardisation, les fluctuations du cholestérol sanguin seraient telles qu'il serait impossible de ne pas en tenir compte. Aussi Henes insiste-t-il sur la nécessité d'un examen clinique et biologique du malade, en

particulier du métabolisme des lipoïdes et des graisses dont l'influence est tellement importante sur la réaction.

Le travail de Henes a surtout porté sur l'étude d'une interprétation correcte des résultats lorsqu'on emploie un antigène cholestériné. Il pense que beaucoup des rapports défavorables sur l'emploi des antigènes cholestérinés ne sont pas dûs au cholestérol contenu dans l'antigène lui-même, mais au fait que le cholestérol contenu dans le sérum du malade n'est pas connu et surtout qu'on n'en tient pas compte pour apprécier et interpréter la réaction de Wassermann.

Il aborde le travail de Kolmer, Heist, Trist et Pearce qui ont remarqué que l'épuisement partiel des sérums par l'éther et le chloroforme diminue le pouvoir fixateur alors que l'adjonction de lipoïdes augmente au contraire les qualités de fixation du sérum.

Falls et Moore font remarquer que dans la grossesse où il existe une augmentation des lipoïdes « l'inter-réaction peut théoriquement être attendue et d'origine non spécifique du fait de la présence des lipoïdes contenus en excès. »

Cornell et Stillans rapportent un cas de grossesse pendant laquelle la réaction de Wassermann était positive, et cette réaction devint négative quelques jours après la délivrance. Ce cas est remarquable par ce fait que le traitement n'avait pu négativer la réaction pendant le cours même de la grossesse.

Au cours de l'ictère Bar et Daunay avaient signalé dès 1908 des réactions positives obtenues avec le sé-

rum des ictériques. Gougerot après différents auteurs n'a pas retrouvé les mêmes résultats, et il semblerait que chez les non syphilitiques la cholémie ou la lipémie soient sans influence sur la réaction même. Mais Henes fait remarquer ce qu'avaient déjà vu Louste et Montlaur à savoir, que ce sont surtout les petites augmentations du taux du cholestérol sanguin qui ont une grande importance dans le résultat de la réaction. Les sérums trop chargés en cholestérine deviennent anti-complémentaire et empêchent l'hémolyse, ce que dès 1913 Louste et Montlaur, avaient vue, sur le lapin, où l'injection d'huile cholestériné empêchait la réaction.

Il faut donc pour Henes tenir compte dans l'appréciation d'une réaction de Wassermann du taux du cholestérol sanguin.

Sans partager les conclusions de Symmers, Darlington et Bittman qui déclarent que la réaction de Wassermann est positive au moins dans 30 % des cas, dans lesquels il n'est pas possible de démontrer ni par l'examen clinique, ni même par l'examen anatomique, après la mort, l'existence de syphilis, Henes insiste pour que dans l'interprétation d'une réaction de Wassermann on ait toujours présent à l'esprit l'influence possible de la cholestérine. Il conclut que si l'on veut donner à la réaction la valeur qu'elle est en droit d'avoir, si l'on veut surtout pouvoir justifier la confiance « il ne faut pas oublier le malade sur lequel le test est fait et interprété ». On doit connaître les conditions qui influencent le taux du cholestérol à

la fois dans des conditions normales et dans les cas pathologiques. On doit les prendre en considération : « Ne nous laissons pas éblouir par les splendeurs de la science du xx^e siècle, et sachons nous souvenir que la réaction de Wassermann n'est peut-être pas aussi mystérieuse que nous le pensons. »

De tout ceci il résulte que l'opinion de Henes est formelle sur l'action possible d'une hypercholestérolémie sur la réaction de Wassermann. Keyes, est d'avis qu'une réaction de Wassermann fixée, lorsqu'il s'agit d'une syphilis ancienne, ne comporte pas inévitablement un pronostic de lésion grave.

Keyes rapporte des cas dans lesquels la réaction de Wassermann est demeurée pour des années positive malgré les traitements les plus intenses, « les malades continuent à avoir une santé souriante malgré la maladie et malgré les traitements ».

Cosmadis, en 1928, a trouvé chez un certain nombre de sujets porteurs de Wassermann irréductibles, une hypercholestérolémie qui contrastait avec une hypocholestérolémie existante chez les sujets à réaction négative.

Sur les 24 malades étudiés par cet auteur, il a pu faire réduire le taux du cholestérol par l'emploi de cholagogues léger, et rendre ainsi la réaction négative.

Etudiant la pathogénie de certains cas de Bordet-Wassermann, nous avons pu constater un fait intéressant : l'augmentation du cholestérol dans le sérum sanguin, comme l'avaient vu ces différents au-

teurs. Cette recherche a été faite sur 30 malades dont le Bordet-Wassermann, depuis plusieurs années, 4 à 5 ans en moyenne, s'était montré désespérément positif, malgré tous les traitements syphilitiques les plus intensifs. L'attention avait été attirée par un certain nombre de caractères cliniques que présentaient ces malades au teint mat, aux troubles digestifs fréquents, chez lesquels la palpation et la percussion montraient souvent un foie un peu augmenté de volume. Ils présentaient comme dans les deux cas communiqués par M. Louste des antécédents de goutte ou de lithiase biliaire.

Aussi le dosage du cholestérol dans le sérum sanguin pratiqué chez le malade à jeun depuis au moins 12 heures par la méthode colorimétrique de Chauffard et Grigaut a montré une hypercholestérolémie de 2 gr. 10 à 3 gr. 50.

Aucun signe de syphilis évolutive n'avait pu être décelé. La ponction lombaire pour ceux qui ont voulu l'accepter avait révélé un liquide céphalo-rachidien entièrement normal. Le seul élément que l'examen pouvait montrer chez eux était cette hypercholestérolémie.

Reprenant les idées de Henes et de différents auteurs, nous avons essayé chez eux d'obtenir un abaissement du taux du cholestérol sanguin. Cet abaissement du taux du cholestérol sanguin n'a pas été obtenu dans tous les cas, ou tout au moins, il n'a pas été obtenu dans des conditions suffisantes, pour avoir

une influence nette sur la réaction de Bordet-Wassermann.

Dans trois cas cependant le fait de réduire le taux du cholestérol à un chiffre inférieur à 2 grammes, a permis de négativer ces Wassermann irréductibles depuis de longues années.

Le traitement mis en œuvre, consistait soit en chologues à petite dose, surtout sulfate de magnésie et purgatifs salins. L'emploi de l'insuline par voie sous-cutanée après injection de sucre, a dans deux cas aidé beaucoup à la baisse de la cholestérolémie. Bien qu'il ne soit pas possible de conclure à la généralité du parallélisme des courbes du Bordet-Wassermann et du cholestérol, il ne semble pas néanmoins, que cette augmentation du cholestérol sanguin, soit une simple coïncidence.

Le fait de ramener le cholestérol sanguin dans des limites normales au-dessous de 2 grammes et d'obtenir par cette seule action une négativité de la réaction de Wassermann, positive depuis plusieurs années, confirme cette hypothèse. Mais ces résultats ne sont que temporaires. Cette négativité ne persiste qu'autant que le taux du cholestérol sanguin se tient au-dessous de 2 grammes. Le Bordet-Wassermann reprend une positivité totale lorsque le cholestérol regagne son taux initial anormal. Aussi cette ascension du taux du cholestérol et cette récédive de la positivité du Wassermann apparaît comme une confirmation valable pour les cas rapportés.

Cette opinion n'est pas partagée, il s'en faut, par

tous les auteurs. De nombreuses critiques ont été adressées à cette conception de l'influence possible du cholestérol sanguin, sur le taux de la réaction de Wassermann. Les arguments apportés par les contradicteurs sont déjà anciens, puisque dès 1912, à l'Académie de Médecine, Gaucher, Paris et Desmoulières apportaient une statistique sur les sérums sanguins et syphilitiques et l'influence possible que pouvait avoir le cholestérol sanguin sur la réaction de Wassermann.

Les auteurs étudiaient deux séries de malades, les syphilis récentes datant de moins de 3 ans, et les syphilis tardives dataant de plus de 3 ans. Les conclusions étaient les suivantes : « « il y a absence de parallélisme évident entre la teneur du sérum sanguin en cholestérol et les résultats de la réaction de Wassermann. Dans les syphilis anciennes, l'hypercholestérinémie serait plus fréquente que dans les syphilis récentes. »

Cependant l'étude du rapport de Gaucher montre (page 59 du Bulletin de l'Académie de Médecine, année 1912), dans la 2^e série du tableau de malades : « syphilis datant de plus de 3 ans, 3 cas : n° 2, n° 3 et n° 20. »

Ces trois cas s'accompagnent d'une hypercholestérinémie nette.

La réaction de Wassermann est positive, la durée de la syphilis est ancienne. Ce sont des malades traités régulièrement et n'ayant plus aucun accident. Il semble difficile de ne pas admettre que l'augmenta-

tion du taux du cholestérol sanguin ne soit pas en rapport plus ou moins directement, avec la positivité de la réaction.

Dans une étude très documentée et récente MM. Weissenbach et Martineau ont rapporté à la Société de Dermatologie, une étude de 58 cas où ils ont pratiqué comparativement le dosage du cholestérol dans le sérum sanguin, les séro-réactions de la syphilis, Bordet-Wassermann, Henes et Desmoulières.

Leur technique était des plus correctes et leurs conclusions très intéressantes.

Ils ont rangé leurs malades en 4 catégories, groupes 1, 2, 3 et 4, dont le taux du cholestérol varie

de 1 gr. 50 à 2 gr. pour le groupe 1;

2 gr. à 2 gr. 50 pour le groupe 2;

2 gr. 50 à 3 gr. pour le groupe 3;

3 gr. à 4 gr. 6 pour le groupe 4.

Ils trouvent qu'il n'y a point de parallélisme entre le taux du cholestérol et la positivité de la réaction. Dans le groupe 3 (2 gr. 50 à 3 grammes) les cas positifs sont ceux qui cliniquement présentent des lésions de syphilis avérée, et où les signes cliniques expriment amplement la positivité de la réaction. Les cas du groupe 4 (3 gr. à 4 gr. 6) leur paraissent encore plus suggestifs, car la positivité s'observe dans une syphilis hépatique tertiaire non encore traitée, et dans une syphilis ancienne insuffisamment traitée avec aortite en activité, hypertension artérielle, « des séro-réactions plus fortement positives ne nous auraient pas

surpris. Parmi les cas négatifs par le Bordet-Wassermann et le Hecht, deux ont une réaction de Desmoulières faiblement positive, mais l'un est une syphilis ancienne, médiocrement traitée, sans signes objectifs actuels (3 gr. 20 de cholestérol) et l'autre, un cas de syphilis héréditaire non traitée (3 gr. 20 de cholestérol) ». L'auteur conclut « ces faits nous empêchent d'admettre que l'hypercholestérolémie soit la cause directe et unique de l'apparition ou de la persistance d'une séro-réaction positive dans le sérum quand on constate simultanément l'hypercholestérolémie et les séro-réactions positives. »

« Il peut s'agir d'une simple coïncidence, chacun des troubles humoraux dépendant d'une cause différente, soit d'un double trouble physio-pathologique dépendant de la même cause, la syphilis agissant par deux mécanismes différents : l'un sur les modifications sérologiques, l'autre sur les fonctions cholestérogénique et cholestérolitique et sur les organes qui président à cette fonction, comme le foie, les surrénales, etc... »

Le travail de Weissenbach et Martineau, pour si intéressant et documenté qu'il soit, n'entraîne néanmoins pas la conviction. Tout d'abord, ainsi que le fait remarquer si justement Henes, le taux du cholestérol sanguin est variable avec les maladies et pendant la maladie, et sa valeur propre est pour ainsi dire relative pour chaque individu.

Les variations minimes sont plus importantes dans leur influence sur la réaction que les variations trop

fortes. Louste et Montlaur avaient déjà montré que les hautes cholestérolémies peuvent s'accompagner d'un Wassermann négatif, et Henes de même insiste sur ce fait.

De plus, dans l'étude de Weissenbach et Martineau, on ne peut s'empêcher de constater une certaine pétition de principe dans cette recherche de signes cliniques, qui explique à eux seuls la positivité de la réaction de Wassermann chez ces hypercholestérinémiques.

On peut se demander ce qui est cliniquement valable « dans une syphilis ancienne médiocrement traitée, sans signes objectifs actuels » et « dans un cas de syphilis héréditaire probable non traitée ».

D'ailleurs, le bon sens des auteurs éclate dans leur conclusion : « On comprend que dans cette dernière éventualité en particulier, un double traitement associé, d'une part anti-syphilitique, d'autre part physiopathologique régulateur des fonctions cholestérolégiques et cholestérolitiques, permet s'il est poursuivi avec assez de persévérance, d'obtenir à la fois l'abaissement du taux de la cholestérolémie et la négativité des réactions sérologiques. »

« Cette méthode conjuguée de traitement des syphilitiques atteints de signes fonctionnels et viscéraux chroniques; est d'ailleurs celle que nous avons toujours employée comme beaucoup d'autres d'ailleurs, et préconisée.

Elle est logique et efficace, ainsi que le montrent ses résultats. »

Schulmann et Georges Lévy se sont élevés également contre l'influence possible du taux du cholestérol sanguin sur la positivité de ces Wassermann irréductibles.

Ils ont recherché la réaction de Wassermann chez plusieurs sujets atteints d'affections particulièrement hypercholestérinémiques, et n'avaient pas trouvé en dehors de la syphilis de réponse positive.

Chez une femme affectée d'un volumineux xanthome dont la cholestérinémie atteignait 5 gr. 40, la réaction de Wassermann était également négative.

Pour eux jamais le Wassermann n'a oscillé parallèlement au taux de la cholestérine. Ils font état également de recherches inédites de Sezary et Gallerand portant sur plus de 30 malades, et chez lesquels les examens chimiques n'ont pas montré de parallélisme entre la baisse de la cholestérinémie et l'irréductibilité du Wassermann.

Enfin, cinq cas étudiés par Barbara, de Bordet-Wassermann irréductibles, à ce point de vue, ne sont pas hypercholestérinémiques.

Le travail de Lemaire sur lequel s'appuient en partie Schulmann et Georges Lévy et qui constituerait le point original de son argumentation n'est en réalité pas du tout contradictoire.

André Lemaire, dans sa thèse sur l'étude clinique biologique et pathogénique des dépôts cholestérinémiques a étudié entre autres faits, la floculation du sérum sanguin vis-à-vis d'une suspension colloïdale

de cholestérine, la technique de la réaction étant analogue à celle du benjoin colloïdal.

Il signale l'observation suivante (page 65) : « Mme Mat..., diabétique, atteinte de syphilis zoniforme avec Bordet-Wassermann positif, a une réaction fortement positive, bien qu'elle n'ait aucune manifestation appréciable de précipitation. » Or cette réaction de floculation est « en règle générale négative au cours des maladies les plus diverses, hormis les maladies précipitantes. Une réserve pourtant doit être faite, c'est qu'elle se révèle positive au dire de J. Decourt dans les syphilis évolutives et surtout dans les syphilis secondaires.

Ceci n'a rien qui doive surprendre, on sait, en effet, que le sérum des syphilitiques a des propriétés floculantes, et que la cholestérine quand on l'ajoute à l'antigène sensibilise la réaction. »

Rubeinstein a protesté également contre la possibilité d'une influence du cholestérol du sérum sanguin sur la réaction de Wassermann. Ses recherches personnelles lui auraient montré que cette dernière était indépendante du taux du cholestérol. Il ajoute que les résultats sont : « positifs ou négatifs correspondants à l'enquête clinique. »

L'auteur admet d'ailleurs « une sensibilité excessive des antigènes fortement cholestérinés », et se refuse à croire à une influence possible sur la réaction de Bordet-Wassermann d'un excès de cholestérol du sérum sanguin. Il va à l'encontre du travail expérimental de Walker qui a si bien montré la dépendance

étroite entre l'unité de fixation sérique et la quantité minima d'antigène suffisante pour obtenir la réaction de fixation.

Lortat-Jacob refuse à la cholestérine un rôle possible dans la réaction de Bordet-Wassermann, mais il admet une influence du taux des graisses du sang. Il admet également que le taux des lipoides puisse être en cause dans ces cas. Seule la cholestérine n'y jouerait aucun rôle.

Avant ce débat récent, Louste avait, à la Réunion Dermatologique de Lyon, discuté la question. Il avait rappelé son expérience classique de 1912 avec Montlaur, qui démontrait le rôle du cholestérol sanguin, et montrait par deux observations que l'on trouvera à la fin de cette étude, l'importance de la question. Il concluait en disant : « à côté de la cholestérine que provoque la réaction, il y a d'autres agents qui nous échappent et peuvent la provoquer. »

Dès cette époque, Gougerot marquait bien le problème en montrant qu'à côté des syphilis jeunes fortement traitées, dont le Bordet-Wassermann reste irréductible, pour lesquelles une paralysie générale ou un tabès est à craindre, il estimait bénin « les syphilis des vieillards qui ont un Bordet-Wassermann positif, et il vaut mieux ne pas troubler leur équilibre. »

Ravaut, ailleurs, confirme cette opinion en rapportant qu'avec Waitz il a pu, à Ivry, faire chez les vieillards hospitalisés, une étude statistique sur le Wassermann.

Il dit combien fréquente était « une réaction positive, coïncidant avec une verte vieillesse », et il conclut en insistant sur l'importance qu'il y a de ne pas tenir compte d'une étude isolée de la réaction, et par des arguments cliniques et de bon sens.

Pautrier et Colmann insistent sur le nombre de syphilitiques atteints de 50 à 60 ans, qui lors de l'apparition de la réaction de Wassermann, voulurent vérifier leur état sérologique, et s'affolèrent à la constatation d'une réaction positive que ne justifiait point l'apparence clinique.

N'est-ce pas la question que pose Henes quand il déclare « n'y a-t-il point de vieux syphilitiques avec endartérite et artériosclérose dont la réaction positive a résisté au traitement, et est-ce que chez ces malades on ne trouve point une augmentation du taux du cholestérol sanguin : il semble superflu de répondre par l'affirmative ».

Si l'influence du cholestérol sanguin pour la réponse sérologique ne peut faire doute dans des cas donnés, il ne faut cependant pas oublier qu'à côté de la cholestérine, d'autres éléments chimiques ou physiologiques peuvent agir sur la réaction.

Dès 1912, Braun et Bodineau dans une étude sur la « mesure du pouvoir hémolytique global des milieux de la réaction de Wassermann » insistent sur les précautions dont on doit s'entourer dans la technique même de la réaction pour éviter « les divergences qui peuvent se produire entre deux expérimentateurs différents dans l'appréciation des résultats de la réac-

tion de Wassermann pour un même échantillon de sang ». Ils insistent sur l'influence considérable de la teneur de la concentration de la solution de chlorure de sodium et écrivent qu'il suffit d'ajouter une quantité de chlorure suffisante de ce sel, pour obtenir un arrêt complet de l'hémolyse par augmentation progressive de la concentration.

Cliniquement, il est incontestable que le régime déchloruré peut avoir une influence incontestable sur la réductibilité de ces réactions fixées dans une positivité ancienne, et des travaux plus complets viendront en apporter la preuve expérimentale.

Dans une étude toute récente et encore inédite, Gougerot et Peyre ont recherché les modifications que présentait le pH sanguin de ces malades. On sait qu'on admet actuellement que le pH sanguin reste normal entre 7,35, 7,4 et 7,6. Au-dessous de ce chiffre il y a acidose, au-dessus il y a alcalose.

Dans un groupe de malades à Bordet-Wassermann irréductible, étudiés à ce point de vue, les chiffres obtenus étaient inférieurs à la normale (ceci par la méthode électrométrique). Des études plus complètes viendront confirmer cette hypothèse d'acidose dans les Wassermann irréductibles.

CHAPITRE III

RÔLE DES RÉSISTANCES THÉRAPEUTIQUES DANS L'IRRÉDUCTIBILITÉ DE LA RÉACTION DE BORDET- WASSERMANN

Il peut arriver qu'au cours du traitement de la syphilis par les différents médicaments, arsenic et bismuth surtout, on observe la persistance des lésions cliniques, ou l'apparition de nouveaux accidents, ou encore la persistance de réactions sérologiques positives, et ceci malgré les doses thérapeutiques employées.

Ce dernier point importe tout particulièrement dans l'étude de l'irréductibilité de la réaction de Wassermann. Il est surtout fréquent lors de l'emploi des arsено-bensols.

C'est à ce propos d'ailleurs qu'il a été décrit en France pour la première fois, en 1910, par Ravaut et Weissenbach qui ont rapporté plusieurs observations de malades traités par le 606, et pour lesquels persistaient néanmoins des accidents cliniques et des réactions sérologiques positives.

Dès 1923, Gougerot et Geray rapportaient un cas de

syphilis arséno-résistante conjugale, guérie par le bismuth. Il décrivait, en 1924, plus amplement, ces faits de syphilis arséno-résistantes, en insistant en particulier sur l'utilité des associations et des alternances médicamenteuses dans le traitement de la syphilis.

Il montrait qu'à côté des syphilis complètement arséno-résistantes, il existe des syphilis demi-arséno-résistante. Ces syphilis demi-arséno-résistantes ne guérissent que lentement ou incomplètement par les arsenicaux, et cette lenteur contraste avec la rapide guérison habituelle de la plupart des syphilis par les arséno-benzols. Ces syphilis demi-arséno-résistante ont en pratique médicale la plus grande importance.

L'inégalité d'action des traitements anti-syphilitiques est fréquente, soit due au virus lui-même comme dans le cas de certaines syphilis conjugales, soit due au terrain du malade.

Gougerot en rapporte deux observations. Dans l'une il s'agit d'un jeune homme dont la séro-réaction de Bordet-Wassermann restait très fortement positive après deux cures totalisant 6 gr. 30 et 6 gr. 90 de 914. Elle ne commença à faiblir qu'après deux cures de bismuth, et une troisième cure de 592-132 associé à du cyanure de mercure.

L'autre est un cas de persistance de la réaction de Bordet-Wassermann positive après deux ans de traitement suivi et prolongé, et qui ne céda qu'à des cures alternées de bismuth et de mercure.

Gougerot insiste bien sur les degrés de résistance thérapeutique : « Entre les syphilis rapidement cura-

bles par les arsenicaux, et les syphilis complètement rebelles à l'arsenic (que nous appelons arséno-résistantes complètes), on observe toute la gamme des syphilis de moins en moins sensibles à l'arsenic, en un mot de plus en plus arséno-résistantes. »

« Au milieu de la série se placent les syphilis demi-arséno-résistantes, et l'on conçoit qu'il y ait toutes les intensités de demi-arséno-résistances ». Ces syphilis demi-arséno-résistantes sont particulièrement trompeuses, car l'arsenic agit, mais lentement et incomplètement. Comme l'écrit Gougerot, « cette action trompe malade et médecin ».

Ces syphilis demi-arséno-résistantes peuvent s'accompagner de manifestations cliniques cutanées ou muqueuses. Elles peuvent s'observer au cours de l'évolution de syphilis viscérales. Elles sont une des causes importantes de séro-réactions demeurées positives. Elles ont été décrites par Gougerot sous le nom de « séro-réactions arséno-résistantes ».

« Il est fréquent d'observer, après guérison complète des accidents cutanéomuqueux visibles, des séro-réactions qui restent positives malgré des séries répétées d'arsenic et de mercure. C'est au point que certains auteurs ont soutenu que l'arsénothérapie créait ou « entretenait » une séro-réaction positive. Entre la séro-réaction qui reste toujours positive totale Ho, et la réaction, qui disparaît rapidement sous l'influence des cures arsenicales, il existe tous les intermédiaires en particulier des séro-réactions qui ne s'atté-

nuent que très lentement. Ce sont des *séro-réactions demi-arsénorésistantes*.

« Un jeune homme est traité à la fin de la période du chancre par 914 (et 0,45), il voit apparaître néanmoins quelques taches de roséole et le BW est positif total Ho. Après la troisième injection de 0,60 cc. de 914 les accidents sont cicatrisés ou éteints, à l'exception des ganglions qui ne disparaissent qu'à la fin de la série après 6,60 de 914 (0,30 à 0,90). La régression des accidents s'est faite dans les délais habituels; or le BW reste positif (= Ho). Après trois semaines de repos seulement, deuxième cure de 914 de 6,60 bien tolérée; le BW est encore positif total : Ho. Après trois semaines de repos, troisième cure arsenicale 7,50 de 914, le BW est encore positif presque total H² H³. Il y a donc demi-arsénorésistance; une cure de 12 injections bihebdomadaires de 2 cc. de curalues est instituée et à la fin de cette cure de 6 semaines la séro-réaction est devenue complètement négative = H⁸. Il y a donc contraste entre l'action nulle puis très lente et incomplète de trois fortes cures de 914 et la rapidité d'action du bismuth. En vingt-quatre semaines d'arsénothérapie la réaction de Ho est descendue à peine à H³ H², en six semaines de bismuthothérapie elle a gagné de H³ à H⁸. »

De même au cours de la grossesse, des séro-réactions positives fixées peuvent être observées, dues à la demi-arséno-résistance.

Gougerot rapporte le cas d'une femme de 34 ans à la fois hérédo-syphilitique et contaminée par le ma-

riage à 21 ans, qui a une série de 5 fausses-couches malgré un traitement mercuriel. Le Bordet-Wassermann reste positif de 1913 à 1923 malgré les cures arsenicale et mercurielle. En janvier 1923, après deux séries de 12 injections bihebdomadaires d'hydroxyde de bismuth, le Wassermann se négative pour la première fois.

Gougerot, Fernet et Vilenski ont rapporté encore le cas d'une syphilis arséno-résistante préchancreuse.

Le Bordet-Wassermann est resté positif malgré un traitement arsenical intense. Mise au bismuth, le Bordet-Wassermann ne s'est d'ailleurs atténué que lentement : il s'agissait d'une bismutho-résistance partielle. Il existe donc tout un groupe de malades chez lequel le Bordet-Wassermann est fixé dans une positivité en apparence irréductible. Leur séro-réaction est peu ou pas influencée par l'arsenic, rapidement négativée au contraire par le bismuth.

Lortat-Jacob et Roberti ont décrit de même en 1922 des bismutho-résistances au cours desquelles malgré l'emploi du bismuth totalisant 1 gr. 20 de bismuth-métal en vingt jours, les manifestations et le Bordet-Wassermann demeuraient positifs. Le 914 cicatrises rapidement ces lésions.

Les bismutho-résistances sont néanmoins, semble-t-il, moins fréquentes que les demi-arséno-résistances dans l'apparition du Bordet-Wassermann irréductible.

Lesné et Mme Hardouin ont rapporté récemment une observation familiale de résistance thérapeutique

qui montre la difficulté d'interpréter ces faits, leur importance dans l'irréductibilité d'une réaction de Bordet-Wassermann et la nécessité d'une thérapeutique plurimédicamenteuse.

Il s'agit d'un enfant de deux ans qui avait été amené à la consultation de l'hôpital Trousseau pour une lésion anale disparue lorsque l'enfant vint consulter.

La réaction de Bordet-Wassermann et le Hecht étaient complètement positifs, bien que l'examen ne montra aucun signe qui put faire penser à cette maladie.

La réaction sérologique du père et de la mère étaient d'ailleurs complètement positives également.

Ces trois malades furent traités : Le père eut son Wassermann négativé complètement après deux séries de 914 intra-veineux. Il n'en fut pas de même de la mère et de l'enfant dont les séro-réactions demeurèrent irréductibles.

La réaction de Bordet-Wassermann de la mère fut complètement négativée par deux séries d'injection intra-musculaires de Bivatol. Chez l'enfant le bismuth ne négativa pas les réactions qui restèrent fortement positives. On fit alors deux séries de benzoate de mercure et la réaction de Bordet-Wassermann vira vers la négative.

« En résumé, la mère résistante aux arséno-benzènes fut améliorée et négativée par le bismuth; l'enfant plus résistant encore n'eut aucune amélioration, ni par les arséno-benzènes, ni par le bismuth, et sa réaction ne s'est modifiée que sous l'influence de sels

mercuriels ». Le père eut une évolution totalement différente. Sa séro-réaction négativée par le 914, rede-vint positive malgré une cure bismuthique et mercurielle, pour être à nouveau négativée par le 914.

On conçoit combien difficile peut être l'interprétation de pareils phénomènes. Lesné insiste longuement sur ce fait que le tréponème n'a joué ici aucun rôle et que l'organisme seul est en cause et responsable de l'échec de traitement.

Les cas de syphilis arséno-bismutho-hydrargiro-résistante peuvent même être observés, et cette résistance totale, complète, à tous les médicaments, peut ne se caractériser que par la persistance d'une réaction de Bordet-Wassermann positive. Ce sont des cas très complexes, où l'échec de toutes les thérapeutiques a laissé la séro-réaction positive.

Jeanselme et Burnier ont rapporté plusieurs de ces observations de malades traités par l'aurothérapie et où les manifestations cliniques s'amélioraient, la séro-réaction devenant négative.

La résistance thérapeutique des syphilitiques aux différents traitements qu'on peut leur proposer, explique le succès qu'ont pu connaître à leur apparition, ces deux médicaments nouveaux, les arséno-benzènes et le bismuth.

Ils guérissent en effet les cas malheureux, les échecs, les résistances des médicaments plus anciens et comme le 606 devait négativer les hydrargiro-résistances, le bismuth, à son tour, vint négativer les arséno-résistances.

Donc incontestablement, ces irréductibilités de la réaction de Bordet-Wassermann dues à des faits de résistance thérapeutique décrites dès 1924 par Gougerot, expliquent ces guérisons d'apparence souvent mystérieuse, ces cures miraculeuses, qui sont dues en réalité à l'emploi d'un autre médicament. Elles sont enfin, dans le domaine de la pathologie générale, d'un puissant intérêt, si l'on remarque en comparaison les nombreux cas d'arséno-résistance qui s'accompagnent d'un Wassermann négatif. Ces derniers semblent être le pendant de ces demi-arséno-résistances, où la séro-réaction demeurée irréductiblement positive, est le seul symptôme; en dehors des manifestations cliniques, ce qui n'est pas fait pour simplifier le problème.

Aussi lorsque malgré l'arséno-thérapie, la séro-réaction demeure positive, il faut penser aux demi-arséno-résistances qui sont si fréquentes.

L'emploi du bismuth associé ou non au mercure ou aux iodures, sera actif sur les séro-réactions d'apparence irréductibles et les négativera le plus souvent. Peut-être faut-il d'ailleurs, même dans les syphilis arséno-sensibles craindre par l'emploi de la seule arséno-thérapie, la création d'une arséno-résistance. De là l'utilité des associations plurimédicamenteuses, arsenic, bismuth, mercure, dont Gougerot le premier a montré toute l'importance.

CHAPITRE IV

L'IRRÉDUCTIBILITÉ DE LA RÉACTION DE WASSERMANN ET LA SYPHILIS ÉVOLUTIVE

L'importance attachée à la positivité de la réaction de Wassermann explique le pronostic sévère, justifié d'ailleurs dans certains cas, qu'on serait tenté de porter.

Gougerot et Peyre, Gougerot et Thiroloix, insistent sur la nécessité du traitement des réactions de Bordet-Wassermann irréductibles et sur les dangers que peuvent courir ces malades. « Tous les porteurs de Bordet-Wassermann irréductibles ne sont pas heureusement voués à des aggravations de leur syphilis, mais plusieurs fois, nous avons vu de tels malades verser dans l'aortite, le tabès, la paralysie générale, si bien que nous en faisons un signe de mauvais pronostic et que nous sommes tous partisans du traitement méthodique de tous les Bordet-Wassermann irréductibles. »

En 1929, Galliot rapporte à la Société de Dermatologie, deux observations de Wassermann irréductibles où la persistance de la réaction s'était maintenue malgré tous les traitements employés, dans un cas pen-

dant 11 ans, dans l'autre cas pendant 6 ans. L'évolution s'était faite vers la mort, au cours d'un ictus dans le premier cas, au cours de phénomènes cérébraux avec délire, confusion et signes d'encéphalite diffuse pour le second cas. L'auteur concluait de ces cas troublants que la persistance d'une réaction sérologique indéfiniment positive entraînait à la nécessité d'une médication beaucoup plus active pour éviter de tels désastres.

Schulmann affirmait qu'en tout état de cause, il vaut mieux traiter à tort que de laisser évoluer une syphilis tenace.

Marcel Pinard, de même, pensait que l'irréductibilité de la réaction de Wassermann traduisait une localisation nerveuse, d'où la nécessité d'une ponction lombaire et d'un traitement actif.

A la réunion Dermatologique de Lyon, Schulmann et Georges Lévy, dans leur mémoire, conseillent lors d'une réaction irréductible un traitement d'entretien sous surveillance étroite du médecin.

Il sera bon de faire tous les trois mois une prise de sang et tous les ans une ponction lombaire. Dès la moindre alerte, un traitement d'attaque sera immédiatement constitué.

Gougerot montre qu'il faut distinguer deux cas bien différents : les syphilis des individus jeunes, qui malgré les cures répétées, restent avec un Bordet-Wassermann irréductible, car ces malades peuvent verser dans la paralysie générale précoce et le tabès; et les vieux malades peu ou pas traités, à Bordet-Wasser-

mann positif, et qu'il est plus logique et plus raisonnable de ne pas traiter, pour ne pas troubler leur équilibre.

Il a rapporté d'ailleurs un cas de syphilis à Bordet-Wassermann irréductible, publié avec Thiroloix, et où l'évolution se fit vers la paralysie générale malgré la pyrétothérapie et la malariathérapie. « C'est une malade âgée de 34 ans, ayant un lupus pernio du nez et une syphilis d'origine inconnue, ne se révélant que par une inégalité pupillaire et un Bordet-Wassermann complètement positif. Elle fut suivie de 1922 à 1928, où malgré des cures extrêmement importantes de 914, de bismuth, de mercure, le Bordet-Wassermann est resté positif. Les sels de terre rare, l'auto-hémothérapie, la sérothérapie, l'hémostyl ne donnent aucun résultat. En février 1928 apparaissent des troubles de la mémoire, de la parole, de l'écriture, une dépression mélancolique avec amaigrissement et anorexie. Elle reçoit 12 injections veineuses de Dmelcos et le Bordet-Wassermann qui était positif devient presque négatif, mais il redevient positif bientôt, et le restera malgré la malariathérapie. L'évolution vers la paralysie générale s'est accentuée et précisée au début de 1929, soit 7 ans après le premier examen sérologique resté positif. »

Sezary rapporte de même des cas de Wassermann oscillants devenus irréductibles en même temps que se constituait une syphilis évolutive de pronostic sévère.

Norman Tobias écrit que le Bordet-Wassermann

irréductible doit être considéré comme dû à la persistance d'un foyer évolutif dans l'organisme.

Busman et Stocks réservent un pronostic sévère dans les cas de Wassermann irréductibles et signalent plusieurs évolutions graves vers des localisations nerveuses comme le tabès, la paralysie générale.

Lord, de Baltimore, dans une étude sur l'irréductibilité de la réaction de Wassermann faite au John Hopkins Hospital, entre octobre 1918 et janvier 1927, conclut que sur 100 réactions de Bordet-Wassermann irréductibles, 3 1/2 pour cent seulement, ne correspondent pas à des lésions graves.

Le Bordet-Wassermann irréductible traduit pour lui une syphilis évolutive ainsi qu'en témoignerait l'examen complet du malade et surtout la ponction lombaire qui montre si fréquemment dans ces cas, une localisation nerveuse.

Gougerot à la réunion dermatologique de Lyon, montrait que pour ces cas il fallait distinguer la partie thérapeutique de la question pronostic.

Si du point de vue thérapeutique tout doit être essayé pour réduire ces syphilis évolutives apparaissant chez des individus jeunes, le plus souvent d'ailleurs sans résultat, il reste également une question pronostic à résoudre. Il serait donc prudent de ne pas leur autoriser le mariage, ou de ne l'autoriser que sous réserve d'une surveillance étroite, l'évolution vers une paralysie générale ou un tabès devant être redoutée.

Montlaur rappelait qu'à la Maternité de Port-Royal,

à la consultation de prophylaxie anti-syphilitique, un certain nombre de malades à Bordet-Wassermann irréductibles malgré les traitements réguliers et intensifs, ne pouvaient mettre au monde un enfant sain.

C'est là un cas de plus à apporter à ces cas de syphilis évolutive.

Il existe donc dans les faits rapportés de Bordet-Wassermann irréductibles, une part moins importante à faire aux syphilis évolutives.

Un certain nombre d'observations rapportées montrent qu'un Bordet-Wassermann irréductible peut être le témoin d'une syphilis de caractère évolutif et grave, comme dans les cas de Galliot et de Gougerot où la mort s'est faite au milieu de signes de localisation nerveuse.

Cette éventualité redoutable justifie dans une certaine mesure le pronostic qu'on a pu porter dans certains cas de Wassermann irréductibles, mais fait surtout valoir la nécessité en présence de ces cas, de faire un diagnostic étiologique.

Il faut essayer de rapporter à l'irréductibilité la cause qui a pu se produire et distinguer par conséquent l'irréductibilité due à une syphilis évolutive, de celle due à des résistances thérapeutiques ou à des particularités physico-chimiques du sérum.

Ce sont ces cas où la race de tréponème peut peut-être intervenir et où le dualisme de Levaditi donne une explication possible. C'est enfin dans ces cas qu'il ne faut pas hésiter à recourir à la malariathérapie et

à la pyrétothérapie, tout comme dans la paralysie générale progressive.

Il est aussi grave de méconnaître ces faits que de vouloir les généraliser, et il ne faut pas oublier que sous le nom de Bordet-Wassermann irréductible se trouve réuni des faits dissemblables, disparates pour ainsi dire, rubriqués sous une dénomination commune du fait de notre ignorance.

CHAPITRE V

L'ÉTUDE CLINIQUE

L'étude clinique des Wassermann irréductibles est surtout l'étude du début de l'irréductibilité du Wassermann.

Deux groupes de faits sont à considérer : les Bordet-Wassermann irréductibles au cours des syphilis acquises, les Bordet-Wassermann irréductibles au cours des syphilis congénitales.

Nous étudierons tout d'abord le Bordet-Wassermann irréductible des syphilis acquises.

Dès le début, le malade vient consulter avec une réaction positive. Cette réaction de Wassermann positive a été constatée à l'occasion d'une consultation par le malade pour des manifestations cliniques, comme dans 9 observations sur 15 rapportées par Schulmann à la réunion Dermatologique de Lyon.

On trouvait nettement, soit par l'examen clinique, soit par l'interrogatoire, des antécédents de chancres et de roséoles. Ces malades avaient été le plus souvent bien traités et leur Wassermann était demeuré toujours positif.

De même dans un certain nombre d'observations, nous avons pu retrouver par l'interrogatoire, l'antécédent de chancres ou de roséoles, qu'avaient eu ces malades, mais leur Wassermann avait toujours été positif, et s'était maintenu positif depuis cette date.

D'autres fois le cas est encore plus complexe. Il s'agit de malades venus à la consultation parce qu'un des conjoints est syphilitique, ou bien parce qu'à l'occasion d'une affection intercurrente, et qui n'a point de rapport avec la syphilis, un examen sérologique a été demandé.

La réaction de Wassermann se montre positive sans qu'aucun signe de syphilis puisse être retrouvé dans les antécédents, ni par l'examen clinique, ni par la ponction lombaire. C'est une syphilis humorale.

Le Wassermann apparaît là comme le signe isolé de l'affection syphilitique qui a toujours été latente et qui restera toujours présente malgré les traitements les plus variés, les plus intenses et les plus répétés.

Les observations 2 et 10 du mémoire de Schulmann présenté à la réunion Dermatologique de Lyon, constituent le type de cette forme asymptomatique d'irréductibilité.

Observation 2. — C'est un malade qui est venu consulter dans le service du professeur Jeanselme parce que sa femme est une ancienne syphilitique atteinte de tabès. Il vient par mesure prophylactique. Aucun signe de syphilis cutanée, viscérale ou nerveuse ne peut être mis en évidence chez lui, mais on trouve

une réaction de Wassermann très fortement positive. La ponction lombaire donne un résultat entièrement négatif, ce qui exclut la possibilité d'une syphilis nerveuse, et ce malade est traité énergiquement pendant six ans. Néanmoins, 15 réactions de Wassermann donnent toujours le même résultat.

Observation 10. — C'est un malade qui vient consulter pour la même raison. Sa femme est soignée depuis trois ans avec réaction négative. L'examen clinique ne montre aucun signe de syphilis évolutive et aucun signe de syphilis héréditaire mais la réaction de Wassermann est positive. Elle restera d'ailleurs toujours positive, malgré un traitement de six ans, et ceci sur seize réactions.

De même l'observation rapportée par Gougerot et Thirolloix dans la Médecine en 1928 (page 1109). Il s'agit d'une malade âgée de 34 ans, qui a un lupus pernio du nez, pour lequel elle se fit suivre à la consultation. On trouve chez elle, par un examen sérologique, un Bordet-Wassermann totalement positif, syphilis d'origine inconnue et asymptomatique, en dehors d'une inégalité pupillaire.

Son Bordet-Wassermann restera toujours positif sans qu'aucun traitement puisse le faire varier.

Beaucoup plus rarement, on peut observer des malades ayant eu un chancre et à Wassermann négatif. Un traitement important fait disparaître le chancre et maintient le Wassermann négatif, mais le malade ne revient pas se faire traiter. Au retour de cette

fugue, un nouvel examen sérologique montre une séro-réaction positive, sans lésion clinique, séro-réaction positive qui restera alors positive malgré tous les traitements.

Il apparaît plus rarement encore qu'un malade venu avec chancre, roséole et Wassermann positif soit négativé par le traitement, que cette réaction négative ne tienne pas, et que dans les mois qui suivent une réaction positive s'installe et demeure définitive.

Ce début du Wassermann irréductible est d'autant plus important que MM. Sezary, Pernet et Gallerand ont décrit des cas de Wassermann oscillant et devenant irréductibles.

Dans une étude faite en 1927 sur les poussées temporaires de la réaction de Bordet-Wassermann dans la syphilis tardive, Sezary et ses collaborateurs pensent que ces poussées positives du Wassermann correspondent à une infection syphilitique incomplètement éteinte, qui évolue à bas bruit dans un organe quelconque.

Ils rapportent que, dans deux cas, cette réaction oscillante s'est transformée en réaction positive irréductible et s'est maintenue comme telle, malgré une thérapeutique prolongée.

Le traitement n'empêcherait donc pas la réaction d'abord intermittente de devenir positive et de se maintenir telle. Dans ces cas, Sezary pense qu'il s'agit de localisation irréductible du tréponème, telle qu'une localisation nerveuse, et il porte par conséquent un pronostic sombre.

Gougerot qui, dès 1924, s'est intéressé aux poussées paradoxales des Bordet-Wassermann positifs au cours des traitements anti-syphilitiques, ne rapporte aucun cas semblable dans cette étude pourtant si documentée.

Il insiste sur ce fait que le médecin doit « les connaître pour n'être pas dérouté, les interpréter à leur juste valeur et ne pas perdre confiance dans le traitement ». Il résume son impression actuelle dans la formule « rareté, absence de gravité, mais indication de répéter, de varier les cures, de prolonger le traitement de consolidation avec des cures plurimédicamenteuses ».

Gougerot, dans la thèse de son élève Ogliastri, sur les Wassermann oscillants, ne rapporte aucun cas analogue et marquant.

On y trouve en particulier comme conclusion : « La réaction de Bordet-Wassermann présente chez un certain nombre de malades syphilitiques, des variations qui semblent complètement indépendantes des manifestations cliniques observées et de la thérapeutique mise en œuvre ».

Dans les différentes observations étudiées au cours de ce travail et dans la littérature, on ne relève aucun fait de Wassermann oscillant, évoluant vers un Wassermann irréductible.

Dans un deuxième groupe de faits, il s'agit de syphilis congénitales avec Bordet-Wassermann irréductibles.

Schulmann en rapporte 4 observations : 1, 7, 14 et 15. Nous avons pu également en observer deux cas. Il s'agit de malades porteurs de stigmates de syphilis héréditaire qui souvent ont été traités intensément. Le malade n° 1 de Schulmann avait reçu pendant six ans un traitement intensif par le 914 avec 4 injections de 090 à chaque série, séparées par des périodes de repos très courtes n'ayant jamais excédé deux mois. Ils ont une réaction positive, qui demeure telle en dépit de tous les efforts.

De tous ces modes de début, il faut retenir l'importance des formes asymptomatiques et humorales, où le Wassermann positif, bloqué dans une irréductibilité totale, est le seul signe indéfiniment persistant de cette syphilis par ailleurs complètement latente.

CHAPITRE VI

LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DE L'IRRÉDUCTIBILITÉ DE LA RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN

La multiplicité des causes de l'irréductibilité de la réaction de Wassermann rend difficile son diagnostic étiologique.

Ceci est d'autant plus vrai qu'un certain nombre de réactions positives fixées échappe même à toute hypothèse pathogénique, si bien qu'il semble vain et inutile de vouloir tenter ce diagnostic étiologique.

Néanmoins, étant donnée la différence de pronostic que comportent les causes différentes de l'irréductibilité de la réaction, il apparaît nécessaire au médecin de tenter dans la mesure du possible cette recherche de la cause. Tout d'abord, on fera un examen complet, qui portera non seulement sur la recherche d'un fait de syphilis clinique, mais aussi sur l'état de tous les appareils.

Norman Tobias distingue des formes avec symptômes cliniques et sans symptômes cliniques. Il insiste sur la nécessité de cet examen complet, sur la recherche des antécédents personnels et familiaux, mais,

écrit-il, « consciemment ou inconsciemment, nous ne devons pas pointer nos batteries sur le Wassermann et oublier le malade ».

Trois grands groupes sont à distinguer :

Avant tout, ce sont des semi-arséno-résistances, il faudra s'en méfier et changer systématiquement de médicament. Il ne faudra d'ailleurs pas oublier qu'il peut s'agir de plurirésistances, auquel cas le diagnostic peut être difficile.

Dans un deuxième ordre de faits, si l'irréductibilité du Wassermann ne s'est pas montrée comme due à une résistance thérapeutique, on s'orientera vers la possibilité d'une syphilis évolutive. Certes, on sait qu'il existe des syphilis évolutives, évoluant avec un Wassermann négatif. Mais à ne considérer la séro-réaction de Wassermann que comme un signe de syphilis, qui peut manquer, il ne faut pas conclure pour cela que sa présence n'indique pas l'évolution des lésions.

On recherchera donc une lésion vasculaire de l'aorte, une lésion viscérale, du foie en particulier. On fera, autant que possible, une ponction lombaire qui pourra apporter la preuve d'une localisation nerveuse.

Ces examens auront pu être négatifs une première fois, il sera nécessaire de les répéter, et ce n'est que lorsque l'observation du malade au cours de plusieurs mois sera restée négative, tant du point de vue clinique que par l'examen du liquide céphalo-rachidien,

que l'on sera alors autorisé à affirmer l'absence d'une syphilis évolutive.

Il est probable, en particulier, que si la ponction lombaire avait pu être faite dans les cas rapportés par Galliot et Gougerot, elle aurait montré des signes certains de syphilis nerveuse.

Enfin, lorsqu'on est sûr de ne pas avoir à faire à une résistance thérapeutique ou à une syphilis évolutive, on est en droit de supposer qu'il s'agit alors d'une modification physico-chimique du sérum des malades.

Parmi ces modifications physico-chimiques du sérum, celles qui influencent le plus la réaction de Wassermann sont celles qui appartiennent aux lipoïdes, dont la cholestérine est sans conteste le plus important témoin.

L'interrogatoire montre souvent dans les antécédents de ces malades des gouteux, des lithiasiques, des obèses. Souvent aussi, ces malades, à la quarantaine, sont atteints d'une de ces affections. L'examen clinique montre chez eux l'importance des perturbations hépatiques. Le foie est gros, quelquefois douloureux à la palpation, parfois de véritables crises douloureuses siégeant à l'hypocondre droit et rappelant des manifestations de cholécystite ont pu être notées dans ces cas. Par ailleurs, ce sont des ralentis de la nutrition ou des constipés.

Ils se font suivre parfois, comme dans deux de nos cas, dans des consultations de voies digestives, où l'on essaye, sans grand résultat d'ailleurs, d'améliorer leur transit intestinal.

Enfin, fait également important, ces malades sont des anxieux, des préoccupés, au visage contracté, au teint mat, aux yeux subictériques et qui redoutent l'apparition d'accidents graves. Il suffira de prélever à jeûn, après douze heures de jeûne complet, une quantité suffisante de sang et d'y faire doser le cholestérol, pour trouver la clé de l'énigme.

D'ailleurs, la réponse thérapeutique lors du traitement approprié ne tarde pas, au grand soulagement du malade et du médecin.

Si la cholestérolémie est normale, il ne faut pas se baser sur un seul examen, il faut refaire ce dosage du cholestérol, et quelquefois on pourra voir des variations d'interprétation plus difficiles, mais dont la disparition après le traitement accompagne la négativité de la réaction de Wassermann.

Enfin, le cholestérol peut ne pas être seul en cause. Gougerot et Peyre, par leur étude récente du pH sanguin, montrent qu'il y a là une voie nouvelle à suivre.

Il faudra alcaliniser les malades dont la réaction serait trop acide, et il est probable que des résultats intéressants pourront être obtenus.

En règle pratique, la cause la plus fréquente est la résistance thérapeutique.

C'est à elle qu'il faut songer tout d'abord, puis vient ensuite l'hypercholestérinémie. Il semble que la syphilis évolutive se caractérisant par une irréductibilité de la réaction soit plus rare.

Une difficulté peut naître de l'association d'une résistance à l'hypercholestérinémie, mais ces cas sont

rares. Aussi convient-il de faire systématiquement le dosage du cholestérol sanguin dans tous les cas d'irréductibilité de la réaction. Lorsqu'il se montre positif, on tient au moins une partie du problème, ce qui ne doit pas suffire et faire oublier les autres causes possibles.

Il existe un certain nombre de cas où, en dehors d'une augmentation du cholestérol sanguin, on ne trouve aucune autre cause susceptible d'expliquer l'irréductibilité de la réaction. Mais cette irréductibilité de la réaction demeure, malgré les traitements anti-cholestérinémiques mis en œuvre.

L'hypercholestérinémie semble dans ces cas vraiment irréductible et ne peut que logiquement être rattachée à l'irréductibilité de la réaction. L'un comme l'autre ne peuvent céder aux médications, et il paraît naturel de faire relever l'irréductibilité de la réaction de l'augmentation du cholestérol sanguin.

Ce diagnostic étiologique de l'irréductibilité de la réaction de BordetWassermann est d'autant plus important qu'il tient sous sa dépendance étroite le pronostic.

CHAPITRE VII

PRONOSTIC DU WASSERMANN IRRÉDUCTIBLE

Le pronostic du Wassermann irréductible est peut-être par excellence une question de controverse.

Les auteurs s'affrontent avec des opinions différentes, comportant un pronostic opposé, et chacun demeure sur des positions qui lui apparaissent comme inébranlables.

Une telle sincérité ardente dans le débat scientifique peut s'expliquer si l'irréductibilité de la réaction de Wassermann comporte des pronostics différents.

Nicolas et Gaté considèrent que cette réaction positive ne comporte pratiquement chez les syphilitiques anciens aucun pronostic grave. Aussi refusent-ils à la réaction de Wassermann une valeur de pronostic.

Ils la considèrent comme un symptôme isolé dont la négativité ne permet pas plus d'éliminer la syphilis, que la positivité ne doit suffire à la faire affirmer.
« Que faut-il penser des réactions de Wassermann

irréductibles, c'est-à-dire de ces syphilis cliniquement guéries sinon éteintes, qui résistent sérologiquement aux traitements les plus rapprochés, les plus énergiques et les plus variés. Doit-on, l'œil fixé sur la courbe sérologique, traiter ces malades indéfiniment? Nous ne le croyons pas. Il est parmi les reliquats des manifestations tégumentaires de la syphilis, des macules, des pigmentations, des cicatrices qui ne cèdent pas à la thérapeutique. L'idée ne viendrait à l'esprit de personne de vouloir les faire disparaître. Ne s'agit-il pas ici d'une organisation tissulaire sur laquelle le traitement n'a plus de prise? Est-on bien certain qu'il ne puisse pas en être de même de certaines réactions sérologiques. On en a la presque certitude pour le liquide céphalo-rachidien, dont dans certaines conditions la réaction de Wassermann ne peut pas se négativer. Rien ne prouve qu'il ne puisse en être de même pour le sérum sanguin. Au point de vue thérapeutique, la réaction sérologique positive est un signe à combattre au même titre que les autres, mais non d'une façon aveuglément systématique. »

Il pense qu'il est curieux de constater que la réaction de Wassermann si fréquemment en défaut dans les syphilis authentiques et évolutives, garde ses faveurs pour des imprégnations très anciennes et pour le moins douteuses.

Ravaut à plusieurs reprises a soutenu cette thèse. Il fait tout d'abord remarquer qu'il est nécessaire d'être à l'abri de tout erreur technique possible. « Il

faut tenir compte des cas dans lesquels il est parfois impossible de faire disparaître la réaction positive chez certains syphilitiques, malgré tous les efforts thérapeutiques. Elle paraît irréductible et un traitement trop actif peut être parfois plus nuisible qu'utile. De longues observations ont montré que lorsqu'après un traitement suffisamment actif et prolongé, la réaction reste toujours positive, il ne faut pas s'acharner à essayer de la faire virer, car il n'est pas du tout prouvé qu'elle soit le signe précurseur d'accidents ultérieurs possibles. De nombreux malades sont arrivés à un âge avancé sans le moindre accident, présentant toujours une réaction du sang positive, alors qu'un traitement trop actif institué pour faire virer la réaction, eut peut-être abrégé leur existence. »

Il rappelle qu'avec Waitz, il a pu à Ivry, étudier le sérum sanguin de plusieurs vieillards hospitalisés et constater fréquemment une réaction positive. Il pense que cette réaction était positive depuis longtemps et qu'un traitement eut risqué d'amener des accidents.

Queyrat, fait remarquer que beaucoup de sujets âgés de 50, 60, 70 ans, ayant un Wassermann positif depuis très longtemps ont des enfants très vigoureux et bien portants.

Sur le rapport de Clément Simon à propos du mariage chez les syphilitiques, la commission a conclu à l'autorisation pour les sujets à réaction irréduc-

tible, à condition que leur liquide céphalo-rachidien fut normal.

Cerf, Knebgén et Pauly refusent d'accorder une signification pronostique à ces réactions irréductibles. Il n'existerait aucun parallélisme entre l'infection et le phénomène de Bordet. Ils pensent que les causes physico-chimiques jouent un trop grand rôle dans la réaction de Wassermann pour qu'il soit possible d'attribuer à une réaction désespérément positive la valeur d'une indication de syphilis évolutive.

Il convient pour eux d'arrêter, immédiatement, toute médication spécifique quelle qu'elle soit. Chez ces malades « sursaturés de drogues, il n'est pas paradoxal d'admettre que c'est le traitement même parfois, qui entretient la positivité. »

Wile pense que ces Wassermann irréductibles ne comportent pas un pronostic grave, et que leur traitement ne doit pas être différent de celui des autres syphilitiques,

Stokes signale la difficulté d'obtenir un Wassermann négatif chez les hérédosyphilitiques à Wassermann irréductible. Cette difficulté est bien connue des pédiâtres, la réaction de Wassermann serait dans ces cas inutile.

Marshall et Scherra considèrent que la réaction irréductible est due à des substances biologiques qui continuent à se produire longtemps après la mort du spirochète qui a provoqué leur formation,

Il serait donc inutile de traiter avec intensité ces réactions irréductibles.

Milian rapporte les résultats heureux obtenus dans la réduction de cette réaction par la mise à un régime hygiénique et à un traitement buccal prolongé. Le repos à la campagne ou à la mer sera utile à ces malades. Le traitement buccal de même. On obtient ainsi des résultats que ne donnent pas les cures par injections.

De nombreux auteurs se sont élevés contre cette conception d'un pronostic relativement favorable de l'irréductibilité de la réaction de Wassermann.

Sezary et ses élèves ont vu des Wassermann irréductibles évoluant vers des localisations nerveuses.

Galliot a rapporté deux cas de sujets atteints d'irréductibilité de la réaction évoluant vers la mort au cours d'ictus ou d'encéphalites syphilitiques.

Norman Tobias pense de même qu'il faut traiter soigneusement ces malades.

Lord de Baltimore porte également un pronostic très réservé.

Gougerot à la réunion Dermatologique de Lyon a résolu en partie le problème en montrant qu'il s'agissait de malades différents. Il redoute au point de vue pronostic les syphilis de sujets jeunes à Wassermann irréductibles chez lesquels l'évolution est possible vers une paralysie générale ou un tabès. Au contraire il estime bénin les syphilis des vieillards qui ont un

Bordet-Wassermann positif. Ce sont des malades qu'il vaut mieux ne pas traiter pour ne pas troubler leur équilibre. Il semble bien que ce soit là l'argument de bon sens. Comme le dit Louste, chaque cas demande un examen et un jugement spécial. « Pour le Bordet-Wassermann irréductible il faut chaque fois examiner, revoir, suivre, essayer un traitement avant de prendre une décision qui même favorable demandera par prudence la surveillance du malade après le mariage et en cas de grossesse, l'institution d'un traitement prophylactique. »

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT

Le traitement de l'irréductibilité d'une réaction de Bordet-Wassermann est complexe et aidera en partie au diagnostic étiologique de l'irréductibilité de la réaction.

Un examen récapitulatif de différents traitements anti-syphilitiques qu'a déjà eu le malade permettra tout d'abord de se rendre compte si une seule thérapeutique anti-syphilitique a été employée jusque là.

On sait de par la loi de fréquence que les causes de l'irréductibilité de la réaction sont les résistances aux médicaments et surtout les syphilis demi-arséno-résistantes.

Comme le dit Gougerot, « toutes les fois qu'une syphilis ne paraît pas être rapidement influencée cliniquement ou sérologiquement par l'arsénothérapie, il faut penser aux demi-arséno-résistantes, allier à l'arsenic le bismuth, ou cessant l'arsenic faire du bismuth seul, associé au mercure et à l'iodure etc... » Il ne faut plus comme autrefois s'entêter dans une seule médication, saturer par exemple un malade

d'arseno-benzol. *Cette alternance s'impose lors des syphilis rebelles ou lentes à guérir et dans les séro-réactions peu sensibles aux cures ou irréductibles. »*

Il va de soi que dans les bismutho-résistances c'est à l'arsenothérapie que l'on s'adressera, comme dans les arseno ou bismutho-résistances, les préparations mercurielles sous toutes leurs formes seront indiquées.

Enfin dans les cas où il semble y avoir plurirésistance médicamenteuse, à la foi arsenic, bismuth et mercure, on se proposera, comme Jeanselme et Burrier de s'adresser à l'aurothérapie ou même au zinc.



Dans un deuxième groupe de faits, il ne s'agit pas d'une résistance médicamenteuse, on se trouve en présence d'une réaction positive malgré les traitements les plus différemment employés.

Ce sont des syphilitiques jeunes, récents, intensément traités, et avec Gougerot on craint que cette irréductibilité de la réaction de Wassermann ne soit le présage d'une syphilis évolutive.

Gougerot et Peyre ont en 1926, étudié par la méthode du protéino-pronostic et du protéino-diagnostic, les réactions d'immunité dans la syphilis. Reprenant les travaux de Desjardin et Descamp sur l'allergie et l'anallergie, sur les coallergies, par l'intra-dermoréaction au sérum de cheval, ils ont essayé de reconnaître le syphilitique anallergique qui se défend

mal. Cette étude des complexes d'immunité autorise à penser que les méthodes de protéinothérapie, d'autohémothérapie et leurs dérivés peuvent rendre dans les Bordet-Wassermann irréductibles, de grands services.

La protéinothérapie sera réalisée par l'injection dermique tous les huit jours, de sérum de cheval, et pourra être associée au traitement classique de la syphilis, l'association des deux procédés ayant donné à Gougerot d'excellents résultats.

Greenbaum et Wright utilisent le lait avec l'arsenic qui leur aurait donné de bons résultats.

Levaditi et Nicolas associent la protéinothérapie au bismuth.

Herrold emploie le vaccin gonococcique à faible dose.

Cerf, Knebgén et Pauly, dans une étude sur la méthode d'inactivation des réactions de Bordet-Wassermann irréductibles, ont utilisé l'auto-sérothérapie seule ou l'autohémothérapie. Ils injectent sous la peau du malade, à doses progressives, son propre sérum, selon la méthode d'Achard et Flandin. Ils font environ une dizaine d'injections à raison de deux par semaine; sur 14 cas, un seul serait resté positif et un seul incomplètement inactivé. Ils sont très favorables à l'autohémothérapie.

Gougerot et Thirolloix ont utilisé la pyrétothérapie chez deux malades, la guérison du Bordet-Wassermann irréductible fut obtenue par des injections intra-veineuses de vaccin anti-chancrelleux.

La technique de la pyrétothérapie de Sicard, appliquée par Gougerot à l'irréductibilité de la réaction de Wassermann est la suivante : les injections veineuses sont faites deux fois par semaine, on utilise le vaccin de Nicolle commercialisé sous le nom de Dmelcos, aux doses progressives de 225 à 675 millions de germes. Il faut graduer la dose d'après la réaction fébrile. Le malade prend donc sa température toutes les trois heures, et l'on doit s'efforcer d'atteindre une hyperthermie de quarante degrés; on évitera autant que possible de dépasser quarante et un degrés. On peut employer à côté du vaccin anti-chancrelleux le bouillon-vaccin de Delbet ou toute autre substance du même ordre pyrétogène.

La réaction de Bordet-Wassermann avait été réduite après 12 injections intra-veineuses dans les deux cas.

Gougerot, à la réunion dermatologique de Lyon, a signalé des négativations dans quelques cas par des injections intra-veineuses de sels de terre rare (chlorure de cérium). Il cite un cas où, en collaboration avec Chène, la réaction du malade a été ramenée à la négative.

Dubois a employé chez deux hérédosyphilitiques à Wassermann irréductible la combinaison de la tuberculine et du 914. La réaction aurait été réduite.

Des procédés plus récents encore ont été employés par Gougerot et Thiroloix : la malariathérapie, selon la technique de Von Wagner Jaureg, chez une malade porteuse d'un lupus pernio, à Wassermann irréduc-

tible. L'apparition de quelques troubles mentaux faisait craindre une évolution vers la paralysie générale. On lui fait subir la malariathérapie qui, malgré cinq abcès, ne donne aucun résultat.

Dans un cas personnel, l'emploi de cette méthode utilisée déjà par Kyrle et Gougerot, n'a pas réduit la réaction de Wassermann.

D'autres substances chimiques ont pu être utilisées encore.

Sezary et ses collaborateurs ont employé l'iode sous forme de lipiodol à dose importante, dans l'espoir d'atteindre le tréponème qu'ils considèrent comme enkysté dans l'organisme. Des résultats variables ont été obtenus.

Schroeder, par l'emploi de l'huile soufrée, aurait obtenu des améliorations et même des réductions de la réaction de Wassermann.

Porcelli utilise la trypaflavine et aurait eu, dans deux cas, deux réductions de la réaction.

La radiothérapie de la rate a été utilisée par Gougerot et Thirolloix qui adoptèrent la technique de Valéry-Radot, Gibert, Blamoutier et Claude. La technique suivante fut employée : six séances de radiothérapie « moyennement profonde, appareil à bobines-ampoules Coolidge Standard; distance focale, 30 centimètres; filtre de 5 millimètres d'aluminium; champ de 12. Dose par champ et par séance : 500 R ou 2 HR (= 12 minutes), une ou deux fois par semaine. Quelques-uns irradiés par M. Lehmann reçurent 4 H et deux séances successives à 24 heures d'intervalle. Sur

9 cas, on compte 2 échecs complets; 2 actions incomplètes, les malades passant de H0 à H5 et à H4 — une négativation passagère, le malade revenant à H8 — 3 succès, les malades restant à H8; un succès presque complet, le malade restant à H6.

Rakja et Radnal ont employé les bains généraux ultra-violets associés à l'autohémothérapie. On fait environ une trentaine de séances. Ils auraient obtenu des résultats très appréciables.

La thérapeutique non spécifique dans les Bordet-Wassermann irréductibles a été dotée par Ravaut, Bocage et Richon d'un médicament particulièrement intéressant : l'hyposulfite de soude en injections intra-veineuses. Sur 13 malades, ils auraient pu sept fois faire disparaître la réaction après environ 12 à 15 injections intra-veineuses de 10 à 20 cc. d'une solution d'hyposulfite à 20 %. Deux fois la réaction est devenue négative après les injections d'hyposulfite associé à une solution de lugol, et 4 fois elle serait restée positive.

Jacob et Beinhauer, Wernishk ont employé également l'hyposulfite de soude par voie buccale et par voie intra-veineuse dans la réaction de Bordet-Wassermann irréductible avec de bons résultats.

Les résultats personnels obtenus au cours de cette étude n'ont pas rencontré une série aussi favorable. Suivant la technique de ces auteurs, nous avons eu dans un cas, à la deuxième injection, des phénomènes d'intolérance avec vomissements, pâleur, pouls rapide, lypothymie et tendance à la syncope. D'ailleurs

les auteurs eux-mêmes, plus récemment encore, sont moins enthousiastes de leurs résultats.

Cosmadis, en 1928, a utilisé les cholagogues à faibles doses, qui ont pu lui donner de bons résultats.

Louste cite des résultats favorables obtenus dans certains cas par une cure à Vichy. Dans deux observations communiquées ici, la cure, en amenant la baisse de la cholestérinémie, a apporté aux malades une réduction de la réaction.

Personnellement, nous avons utilisé dans les cas où l'examen des malades montrait de l'hypercholestérinémie, un traitement réducteur de la cholestérine.

Il faut tout d'abord faire observer qu'il est souvent difficile de réduire chez les non-diabétiques le cholestérol sanguin.

André Lemaire, dans sa thèse sur les maladies précipitantes, a bien montré le parti qu'on pouvait tirer de l'insuline dans la réduction des cholestérinémies importantes et du xanthome cutané.

Guy Laroche a signalé que l'action de l'insuline sur le cholestérol sanguin et sur les xanthomes cutanés se produisait dans des conditions très différentes chez les malades à glycémie élevée où la réduction est facile, et chez les malades à glycémie normale ou basse, où l'insuline reste le plus souvent sans effet.

La plupart des malades observés dans ce travail étaient des individus à glycémie normale. Aussi se trouvait-on dans des conditions particulièrement difficiles, et la réduction de la cholestérinémie a pu ne pas être obtenue dans quelques cas.

La technique employée était la suivante. Après ingestion de sucre en quantité suffisante, 20, 30 grammes de sirop de sucre, ou bien même injection sous-cutanée de 20 cc. de sérum glucosé hypertonique à 30 %, on injectait, une demi-heure ou une heure après, l'insuline. Au début, cette injection d'insuline était faite à petite dose pour tâter la susceptibilité du malade (5 à 10 unités) et éviter les accidents toujours possibles d'hypoglycémie ou d'anaphylaxie à l'insuline. Puis très rapidement on atteignait 30 et 40 unités injectées en une seule fois par voie sous-cutanée. Il est le plus souvent nécessaire de continuer ce traitement pendant au moins 15 jours, souvent même plus longtemps, un mois. Lorsque le taux du cholestérol sanguin commence à baisser sous l'action de l'insuline, cette baisse se fait en général par paliers successifs, et le premier palier est habituellement le plus difficile à atteindre. Mais cette baisse du taux du cholestérol sanguin, qu'on ramène ainsi à un taux normal, ne se maintient qu'autant que l'on continue ce traitement anti-cholestérinémique.

Aussi avons-nous essayé de lui substituer un traitement moins astreignant, en l'espèce, les cholagogues par voie buccale. Nous avons utilisé plusieurs purgatifs salins légers, liqueur de Bourget, sulfate de soude, phosphate de soude et surtout sulfate de magnésie à petite dose. Nous conseillons habituellement une solution contenant 30 grammes par litre de sulfate de magnésie dont le malade absorbe chaque jour à jeûn un grand verre à Bordeaux tiédi au bain-marie. Ce

traitement est continué pendant au moins quatre semaines. Nous l'avons employé concurremment avec les injections d'insuline, ou seuls. Les résultats obtenus (comme avec l'insuline) ne se maintiennent qu'autant que le taux du cholestérol sanguin reste bas. Lorsque le traitement est arrêté, le taux du cholestérol sanguin ne reste normal que quelques semaines et, au fur et à mesure qu'il regrippe à son chiffre initial, la réaction de Bordet-Wassermann redevient positive.

L'association avec l'opothérapie générale n'a pas amélioré les résultats. Nous ajouterons que l'opothérapie seule n'avait d'ailleurs donné aucun résultat. Ces traitements non spécifiques de l'irréductibilité de la réaction de Wassermann sont, comme on le pense, uniquement indiqués dans le cas où une perturbation chimique ou physico-chimique du sérum est en cause.

Aussi, certains auteurs ont-ils plus simplement encore proposé l'abstention thérapeutique totale.

Le repos a donné à Clément Simon des résultats tout à fait intéressants dans deux cas. Il s'agissait de deux malades ayant une séro-réaction irréductible malgré tous les traitements employés. Pour des raisons de force majeure, ils restent un an sans aucun traitement et dans les deux cas, cette réaction de Wassermann, qui s'était montrée si désespérément positive, était devenue complètement négative.

Milian a observé le même résultat. Il a eu des malades qui, par le régime de la vie en plein air, du repos au bord de la mer, obtiennent des réductions de leur

séro-réaction, alors que les traitements les plus intenses restaient sans résultat.

Il associe volontiers dans ces cas une cure buccale de mercure et d'iodure, car il pense que l'absorption digestive est plus utile pour le foie souvent touché dans cette irréductibilité de la réaction.

Il pense que beaucoup de Wassermann irréductibles sont en réalité des réactions entretenues par le traitement, le plus souvent à doses insuffisantes ou médication non appropriée. Auquel cas il peut suffire de supprimer le traitement, et la réaction devient négative.

Personnellement, nous avons employé ce procédé chez cinq de nos malades, avec le plus complet succès.

OBSERVATIONS

1° BW. irréductibles avec modifications physico-chimiques du sérum.

Obs. I. — Homme âgé de 31 ans.

Syphilis pendant le service militaire au Maroc en 1923. Accidents secondaires importants avec plaques muqueuses.

Bordet-Wassermann totalement positif. Soigne régulièrement en 1923 et 1924, puis revient à Paris, où il cesse pratiquement tout traitement pendant l'année 1925.

En 1926, sur le conseil d'un médecin qu'il était allé consulter pour des troubles digestifs dus en partie à une dysenterie chronique, il fait faire à Lariboisière un Wassermann qui est totalement positif. On lui aurait fait trois piqûres de 914 mal supportées, et deux séries de bismuth insoluble et une série d'huile grise.

L'absence d'accident clinique persistait toujours et la réaction de Bordet-Wassermann se montrait totalement positive, HO.

En 1926, il prend un traitement buccal.

En 1927 il se fait faire à Broca deux séries de bismuth qui sont sans action sur sa réaction de Wassermann.

En 1928 et 29 une série au printemps et à l'automne d'huile grise.

Il vient consulter au mois de mai 1930. Aucun signe clinique de syphilis évolutive. Ponction lombaire totalement négative. La séro-réaction de Wassermann montre H0.

On propose au malade une série d'injections intra-veineuses d'hypo-sulfite qu'il refuse de même que l'insulino-thérapie.

Le dosage du cholestérol sanguin montre 2 gr. 40. Par ailleurs c'est un malade au teint jaune, aux yeux sub-ictériques, aux urines troubles, foncées, donnant la réaction des sels biliaires positive.

Le malade refuse tout traitement et se fait suivre dans une consultation de voies digestives pendant les mois de Juin à Novembre.

En Novembre pour la première fois, la réaction de Bordet-Wassermann pratiquée montre un résultat totalement négatif, H8. Dosage parallèle du cholestérol 1 gr. 80. Les ordonnances montrées par le malade indiquent l'emploi continu et régulier, sans arrêt pendant toute cette période de cholagogue et de purgatifs salins à petites doses.

Obs. II. — Femme âgée de 52 ans.

Bordet-Wassermann trouvé positif en 1927 à Saint-Lazare.

Depuis, assez régulièrement traitée, a reçu plusieurs séries de 914 et de bismuth. Bordet-Wassermann resté toujours totalement positif. Le dosage du cholestérol montre 2 gr. 30. Absence complète de tout signe de syphilis clinique.

On propose à la malade l'insulino-thérapie qu'elle refuse. Ceci en octobre 1930.

Elle quitte Paris pour aller en province et revient en février 1931. Elle n'a suivi aucun traitement pendant toute cette période et semble avoir mené une vie plus calme et avoir cessé en particulier les excès alcooliques.

Le dosage du cholestérol montre 1 gr. 60 et une réaction de Bordet est négative.

Obs. III. — Malade âgée de 38 ans.

Syphilis humorale constatée en mai 1924 à Saint-Lazare.

Réaction de Bordet-Wassermann restée positive depuis, malgré plusieurs séries annuelles de 914, de bismuth et d'huile grise.

Vue en octobre 1930. Bordet-Wassermann totalement positif. Aucun signe de syphilis clinique. Le dosage du cholestérol montre 3 gr. 20.

L'emploi des cholagogues par voie buccale reste sans résultat.

En décembre 1930, un nouveau dosage du cholestérol montre 2 gr. 80 et un Bordet-Wassermann totalement positif.

Obs. IV. — Femme âgée de 41 ans.

Syphilis humorale, révélée en 1927 par un Wassermann positif à Saint-Lazare.

4 gr. 20 de 914 au cours d'une première série, mai-juin 1927.

A la 3^e injection de 914 (0,45) accident d'intolé-

rance arsenicale à type de crise nitritoïde suivie d'ictère.

La malade est mise au bismuth et reçoit 12 piqûres de bismuth soluble totalisant 1 gr. 20 de bismuth métal. Deux autres séries de bismuth sont faites dans la fin de cette même année 1927.

Le 15 décembre 1927 une réaction de Bordet-Wassermann est toujours H0.

En 1928, la malade reçoit 3 séries de bismuth soluble. Son Bordet-Wassermann reste toujours positif.

En 1929, une série de bismuth au mois d'avril et une série de bismuth au mois d'octobre, laissent la réaction toujours positive.

En 1930, dans le premier trimestre, une série de bismuth. La prise de sang montre toujours un Bordet-Wassermann positif. On institue dans le 2^e trimestre une cure mercurielle à type d'injection intra-veineuse de sels de cyanure de mercure qui laisse le Wassermann toujours positif.

L'examen clinique le 20 mai 1930 ne montre aucune lésion clinique de syphilis. Réflexes normaux, réflexes lumineux normaux. Pas de souffle aortique. Pas de leucoplasie. Un dosage de cholestérol sanguin à jeun montre 2 gr. 42, le 24 mai 1930.

Elle reçoit du 1^{er} juin au 1^{er} juillet 1930, une injection quotidienne de 20 unités cliniques d'insuline, précédée de l'ingestion une demi-heure avant, de deux cuillères à soupe de sirop de sucre.

Le 10 juin, le dosage du cholestérol montre 2 gr. 30. Le Bordet-Wassermann est toujours positif.

Le 16 juin, on double la dose d'insuline, 40 unités au lieu de 20, injectées en une seule fois par voie

musculaire profonde, au lieu de la voie sous-cutanée employée jusqu'ici. Une heure avant, la malade recevait par injection sous-cutanée profonde 100 cc de sérum glucosé hypertonique à 30 0/0.

Le 22 juin, le taux du cholestérol sanguin était tombé à 1 gr. 80, le Bordet-Wassermann pour la première fois depuis 1927 était à H8.

Le succès de cette thérapeutique encouragea la malade à s'abstenir désormais de tout traitement ultérieur.

Revue, le 1^{er} octobre 1930, le taux du cholestérol sanguin atteignait 2 gr. 80 et le Bordet-Wassermann était fixé à nouveau à H0.

L'institution d'une nouvelle thérapeutique insulinique fut refusée, alors il fut employé par voie buccale un traitement comportant l'emploi de sulfate de magnésie à petites doses, ce qui n'amena aucun résultat.

Sur ces entrefaites, le 25 octobre 1930, la nécessité d'une prise de sang, et l'avantage que comportait pour elle une réaction négative lui fit admettre à nouveau l'insulino-thérapie. Celle-ci fut pratiquée par voie intra-veineuse à la dose de 15 unités, précédées un quart d'heure avant dans la veine de l'autre bras, de l'injection de 20 cc d'une solution à 30 0/0 de sérum glucosé hypertonique.

Le 2^e jour de ce traitement le taux du cholestérol sanguin était ramené à 2 gr. 10, la réaction à H4, et le 3^e jour, le taux du cholestérol sanguin tombait à 1 gr. 40 en même temps que la réaction de Bordet-Wassermann montrait H8.

Depuis cette date l'usage régulier 20 jours par mois d'une solution de sulfate de magnésie à 30 gr. pour un

litre suffit à maintenir le cholestérol sanguin dans des limites qui ne dépassent pas 1 gr. 75 à 1 gr. 80.

La réaction de Bordet-Wassermann faite conjointement montre le 1^{er} novembre 1 gr. 60 H8

1^{er} décembre 1 gr. 64 H8

12 janvier 1 gr. 82 H8

15 février 1 gr. 47 H8

18 mars 2 gr. 20 H2

Obs. V. — La malade n° 83.766 a depuis 1923 un B. W. toujours positif malgré les traitements les plus divers : 914, Bismuth et Arqueritol suivis ponctuellement. Le 19 octobre 1930, ce B.-W. étant encore positif total le cholestérol sanguin monte à 3 gr. 45.

La malade est soumise au traitement mixte, insuline et cholagogue (sulfate de magnésie). Le 26 novembre, le dosage du cholestérol donne 2 gr. 10 et une réaction de B.-W. à H6.

Le 1^{er} décembre le dosage du cholestérol indique 1 gr. 80 et le B.-W. est négatif à H8.

Elle arrête le traitement et le résultat ne se maintient pas. Le 12 décembre le dosage du cholestérol montre 2 gr. 80, la réaction de B.-W redevient positive à H2.

Et le 27 décembre le taux du cholestérol est remonté à 3 gr. 20 avec un B.-W à H0.

Obs. VI. — Mme B... a depuis 1919, donc depuis 11 ans, son B.-W. toujours complètement positif, malgré les traitements les plus intenses.

En octobre 1930 son B.-W. est toujours complètement positif, sans aucun signe clinique de syphilis.

Le 12 décembre 1930 le dosage du cholestérol montre 2 gr. 43, le B.-W. étant positif total.

Elle est soumise à un traitement fixe (insuline et cholagogue) et le 20 décembre son cholestérol reste inchangé à 2 gr. 34. De même son B.-W. ne bouge pas.

Le 27 décembre un nouveau dosage de cholestérol montre que le cholestérol est ramené à 1 gr. 92. La réaction de B.-W. donne H5.

Le 3 janvier 1931, le cholestérol donne 1 gr. 70 et le B.-W. est devenu totalement négatif.

Obs. VIII. — La malade n° 101.163 vient consulter en novembre 1926 pour des syphilides papulo-squameuses disséminées sur tout le corps, céphalée, chute des cheveux, B.-W. totalement positif. Depuis 4 ans cette malade conserve un B.-W. totalement positif malgré des traitements prolongés et régulièrement suivis: sulfarsénol, quinby ou arqueritol.

Le 17 novembre 1930 le B.-W. étant totalement positif le dosage de la cholestérine monte à 2 gr. 84.

On institue un traitement par les simples cholagogues (sulfate de magnésie à petites doses pris quotidiennement) et le 20 décembre 1930, on constate un taux de cholestérol à 1 gr. 54 et une réaction de B.-W. totalement négative à H8.

Obs. IX. — Marie, 27 ans.

Syphilis découverte à Andral, à l'occasion d'un examen de médecine générale.

La malade était venue consulter pour un amaigrissement avec fatigue générale et se plaint également de quelques troubles digestifs avec constipation. La

réaction de Bordet-Wassermann donne H0 le 26 mars 1930.

Elle reçoit une série de sulfarsénol totalisant 4 gr. 60 du 30 avril au 14 juillet. Le Bordet-Wassermann reste à H0.

Une série de bismuth est faite pendant les mois d'août et septembre et le 10 septembre 1930, le Bordet-Wassermann est H0. Le dosage du cholestérol montre un chiffre de 2 gr. 46.

Du cholagogue par voie buccale n'a pas amené une réduction de la cholestérinémie et l'insulino-thérapie n'a pu être employée du fait de l'irrégularité de la malade.

Obs. X. — Maçon, 27 ans.

Accident primaire en 1921, traité par 7 piqûres intra-veineuses de 914 sans que le malade se souvienne des doses, et 35 piqûres de calomel.

Pas de traitement entre 1922 et décembre 1928 où l'examen de la réaction montre H0.

Il reçoit: 6 gr. de 914 et le 6 mars 1929 H0;

12 piqûres de bismuth et le 18 octobre H0;

6 gr. de 914, et le 8 décembre 1929, H0;

4 piqûres de bismuth oléo-soluble donnent de la stomatite et sont remplacées par une double injection bi-hebdomadaire de lipiodol et d'arqueritol (en tout 10) et le 19 février 1930, H0.

Nouvelle série le 16 mars 1930 totalisant 6 gr. de 914; le 14 juin H0.

Nouvelle série de bismuth, et le 6 août: H0, le 3 septembre H0.

12 piqûres d'hyposulfite de soude intra-veineuses et le 12 novembre H0.

Le 1^{er} décembre, dosage du cholestérol, 2 gr. 10, échec des traitements anti-cholestérinémiques, le malade garde un taux du cholestérol qui monte parfois jusqu'à 2 gr. 40. Il garde son Wassermann positif.

Obs. XI. — 42 ans.

Envoyée le 20 mars 1930 par son médecin pour présomption de tabès.

Réflexes normaux, réflexes pupillaires paresseux. Pas de signes de Römberg, pas de signes de syphilis clinique. Pas d'antécédents, accidents secondaires dans l'interrogatoire.

Mais le 29 mars, la réaction de Bordet-Wassermann montre H0.

Mise au traitement bismuthique, elle reçoit 12 piqûres de bismuth insoluble, le 5 juin, la réaction est totalement positive, H0.

Le 27 septembre, malgré une nouvelle cure de bismuth, la réaction reste à H0.

Nouvelle cure de bismuth, le 29 novembre on constate H0, et 2 gr. 08 de cholestérol sanguin.

La malade après avoir reçu une prescription de cholagogue par voie buccale est partie sans revenir au traitement.

Le 20 mars, le cholestérol sanguin ne dépassait pas 1 gr. 40 et la réaction de Bordet-Wassermann était négative.

La malade nous' dit avoir continué sans arrêt le traitement prescrit, et éprouvé d'ailleurs une grande impression de bien-être.

Obs. XII. — 31 ans.

Lupus érythémateux.

Le malade vient consulter le 15 mars 1926. Depuis 8 ans, il présente un lupus érythémateux du cuir chevelu et du nez. Début par le cuir chevelu, puis lésion de nez s'étendant vers l'oreille gauche.

La lésion est d'apparence cicatricielle au centre, le bord est érythémato-squameux.

Le malade vient consulter non pour son lupus, mais parce qu'une réaction de Bordet-Wassermann faite à Rotschild est positive.

Le 24 mars 1926, l'examen du sérum sanguin montrait une réaction totalement positive et qui devait rester positive, malgré un traitement continu, intensif et régulier, fait de 1926 à 1930 ou furent employés le 914, bien supporté, avec des doses dépassant 6 gr., le bismuth soluble et insoluble, l'huile grise et le mercure sous forme d'huile grise, d'amalgame de mercure et d'argent et de cyanure de mercure en injections intra-veineuses.

Le 1^{er} Mars 1930, le Bordet-Wassermann est H0. 12 piqûres de Qby du 8 mars au 24 juin; le 22 juin, H0.

Le 28 juillet, on reprend les piqûres de bismuth; le 6 septembre: H0.

Le malade est alors mis à l'hyposulfite de soude et reçoit du 10 septembre au 1^{er} novembre, 14 injections intra-veineuses de 10 cc d'une solution d'hyposulfite de soude à 20 0/0. Le 1^{er} novembre 1930, la réaction demeure positive. Le dosage du cholestérol sanguin montre un chiffre de 2 gr. 10.

L'emploi de cholagogue par voie buccale n'a pas amené la chute de ce chiffre.

L'insulino-thérapie est restée sans effet et le malade continue à avoir un Bordet-Wassermann irréductible.

Obs. XIII. — Armand, 24 ans, menuisier.

Début en 1918 pendant son service dans la marine par un accident chancriforme diagnostiqué à Saint-Mandrier. Pas d'examen à l'ultra-microscope.

Pas de signe de syphilis secondaire.

On fait 5 piqûres de 914 et une piqûre d'huile grise.

En 1919, la réaction de Bordet-Wassermann le 19 octobre donne H8, le 30 novembre H4.

Le malade reçoit 6 gr. 20 de 914 et la réaction pratiquée le 19 février 1920 est H8.

Il reçoit du 15 mars 1920 au 8 mai, 5 gr. 80 de 914.

Une série d'huile grise est faite pendant le mois de novembre 1920. Le 20 février 1921, une réaction de Bordet-Wassermann est H0.

Il reçoit du 27 février au 22 juin, 6 gr. de 914. Le 5 juillet la réaction donne H0.

Le malade prend 30 pilules de proto-iodure de mercure. Le 3 août 1921, Bordet-Wassermann, H0.

Du 10 août au 9 octobre, il reçoit 6 gr. de 914, la réaction est totalement positive H0 le 12 octobre.

Le 11 décembre H0.

Du 8 janvier au 2 avril, 6 gr. de 914. Le 11 juin 1922, le Bordet-Wassermann donne H3.

Nouvelle série de 914 totalisant 5 gr. 25. Le 17 novembre 1922, H0.

Du 26 décembre 1922 au 11 mars 1923, 12 piqûres de bismuth insoluble. Du 27 juin 1923 au 30 septembre 1923, nouvelle série de bismuth insoluble. Le 14 octobre Bordet-Wassermann H0.

Quatre séries de piqûres de bismuth insoluble sont faites de la fin de l'année 1923 à la fin de l'année 1924. La réaction reste toujours positive.

Il en sera de même malgré deux séries de traitement par an, jusqu'en 1930.

Le 30 août 1930, le Bordet-Wassermann donne H0. Aucun signe de syphilis clinique, réflexes normaux, pas de souffle aortique, pas de plaques de leucoplasie. Le dosage de cholestérol sanguin à jeun donne 2 gr. 20.

Trois semaines de cure buccale de sulfate de magnésie ramène le chiffre du cholestérol à 1 gr. 72 et assure ainsi la réduction de la réaction de Wassermann.

Le résultat ne s'est pas maintenu et de nouveau le taux du cholestérol sanguin donne le 12 décembre 1930 2 gr. 30 de cholestérol et H0.

Obs. XIV. — Paul 44 ans, manœuvre.

Chancre syphilitique du fourreau en avril 1929. Traitement commencé un mois après le chancre: une série de 914 et de mutanum.

Pas de traitement depuis le mois de Mai 1929 jusqu'en juin 1930.

En juin 1930, la malade présente des accidents cutanés, actuellement déjà en voie de guérison. Ils persistent sous forme de cicatrices pigmentées, arrondies, irrégulières, disséminées sur tout le corps.

On constate une polymicroadénopathie et une splénomégalie, de plus le malade se plaint de céphalée, de vertiges et de troubles de la vue.

Le malade est suivi à Andral où il est traité régulièrement, et il reçoit une série de novarséno-benzol et deux séries de bismuth.

Il entre dans le service le 7 octobre 1930. Il pré-

sente à ce moment une angine de Vincent avec fièvre à 38°5 donnant une ulcération assez importante du voile.

Le 20 octobre 1930, le Bordet-Wassermann est positif total et on apprend qu'il est positif total depuis le début de la maladie.

Un dosage de cholestérol montre 4 gr. 20. La ponction lombaire donne un Wassermann négatif et un élément par champ dans le liquide céphalo-rachidien. Le fond d'œil est normal.

Le malade reçoit 30 unités d'insuline quotidiennes sans aucun résultat.

Du 14 novembre au 15 décembre, l'injection a été précédée de l'absorption d'une cuillerée à soupe de sirop de sucre. Parallèlement, il prenait quotidiennement 5 grammes par jour de sulfate de magnésie. Pendant toute cette période, le Wassermann s'est toujours montré complètement positif: le 25 novembre, le 30 novembre, le 1^{er} décembre et le 15 décembre.

L'examen complet du malade ne permettait de constater aucune lésion clinique de syphilis. Les bruits du cœur étaient normaux, le foie non douloureux ne débordait pas les fausses-côtes, la rate n'était ni perceptible ni palpable. Un examen somatique complet par ailleurs ne révélait aucun autre symptôme, et le dosage du cholestérol montrait dans des conditions expérimentales rigoureuses, c'est-à-dire après 12 heures de jeûne complet, 4 gr. de cholestérol.

Une série d'huile grise est faite du 25 décembre au 29 janvier 1931 sans aucun résultat, et le malade sort ayant toujours un Wassermann irréductible.

Obs. XV. — 143. D. emballer.

Syphilis en 1916, diagnostiqué à Saint-Louis. Traité
3 semaines après le début du chancre par le 914.

Le 24-1-22: BW H0.

Du 24-1-22 au 7-4-22: 6 gr. 80 de 914.

Le 5-5-22 H0.

Du 16-5-22 au 7-7-22, 6 gr. 60 de 914.

Le 8-9-22, H0.

12 piqûres de cura du 15-9-22 au 24-11-22.

Le 5-1-23: H0.

12 piqûres de cura du 19-1-23 au 3-4-23.

Le 22-5-23 H7H2 (Peyre).

12 piqûres de cura du 24-5 au 3-7-23.

Le 24-7-23, H8 H2.

Du 24-7-23 au 2-10-23, 6 gr. 75 de 914.

Le 22-11-23, H8.

Du 22-11-23 au 5-2-24, 6 gr. 60 de 914.

Repos

Du 25-3-24 au 6-5-24, 12 piqûres de cura.

Série de cura du 22-7 24 au 2-9-24.

Le 2-12-24, H7 H6.

Série de cura du 9-12-24 au 20-1-25.

Le 20-3-25, H8.

Le 22-5-25, folliculite suppurée du fourreau.

Le 3-6-25, H8 H0.

Série d'arqueritol 11-8-25.

Le 17-11-25, H8.

Arqueritol 2-2-26 au 6-3-26.

Le 19-10-26, H0 H0.

Du 6-11-26 au 11-1-27, 6 gr. de 914.

Le 5-4-27, H0.

Qby du 8-4-27 au 24-5-27.

Le 14-10-27, H0.

Série QB du 21-10-27 au 23-12-27.

Le 17-2-28, H0.

Série arqueritol.

Le 30-10-28, H0.

Du 6-11-28 au 25-1-29, QB.

Radio rate, 3 séances mars et avril, échec, H0.

Série QB en juin, H0.

Wass. le 29 oct. 1930, H0.

Dosage du cholestérol 2 gr. 10 le 8 nov. 1930.

Obs. XVI. — N° 95.332. 25 ans. Manœuvre.

En février 28. Envoyé par la Pitié à la consultation du soir à St-Antoine. BW H0 H2.

3 injections de 914 en février 28. Intolérance.

2 injections de QB en mars 28 mal supportées.

Série de 6 arqueritol mars et avril 1928.

suivie en juillet d'une nouvelle série de 6 arqueritol.

Série terminée le 30-1-29, H0.

Le 13-3-29 au 12-6-29, série cura.

Le 12-7-29, H0.

Cura du 11-9 au 27-11-29, H0.

Du 16-1-30 au 12-3-30, 12 oléo H0.

9-4-30, H0.

Du 21-5-30 arqueritol-autohemo 10 piq. au 21-8-30.

BW 22-10-30, H0.

Nouvelle série d'autohemo arqueritol le 29-10-30 H0.

Le 18 mars 1931 H0, cholestérol 2 gr. 46.

Obs. XVII. — Henri, 19 ans, n° 83.198.

Récidive syphilis clinique avec B.W + d'emblée puis négatif, puis irréductible.

10 décembre 1924.

Chancre de la région du frein en feuillet de livre datant de 1 mois 1/2 avec volumineuse adénopathie inguinale.

Ultra +

BW: H0.

Du 12-12 au 13-2-25, 6 gr. de 914: 1 mois de repos.
14-3-25: H8.

Du 14-3 au 10-5-25: 914, 5 gr. 25.

Malade irrégulier dès lors.

1925 une série de biodure, une série de novar.

1926 une série de novar.

Le 30-7-30, BW: H0.

Trois piqûres d'oléo Bi (21-8-30).

Apparition d'une gomme de l'urèthre orchi-epididymite syphilitique.

Novar du 29-8-30 au 25-9: 5 gr. de 914, mais semi arsénorésistance.

Oléo Bi: 3 piqûres du 17-9-30 au 29-9, puis stomatite.

BW: H0 le 28-8-30.

914 6 gr. 60 du 1-10 au 22-11-30.

Wass.: le 20-12-30, H0.

Cholestérol 2 gr. 61. Echec des traitements réducteurs QB, 17-1-31; 10 QB jusqu'au 12-2-30.

Le 2 février WO.

Obs. XVIII. — N° 97.308. Louis, chauffeur, 29 ans.

Papillomatose génitale avec BW + irréductible.

Le 29-1-29 papillomatose avec H0.

Le 8-11-29: H0.

Le 29-7-29: H0. Ponction lombaire négative.

Le 2 août 29 au 20-9-30 novar: 6 gr. 30.

Le 21-10-29: H2.

Du 25-10-29 au 13-12-29, 6 gr. 30 de 914.

Le 13-1-30: H0.

Oleo Bi du 17-1-30 au 28-3-30, 12 piq.

Le 23-3-30: H0.

Arqueritol 28-4 au 30-6, 8 piq.

Le 30-7-30: H0.

Oleo Bi du 4-8-30 au 6-10-30, 12 piq.

Le 8-11-30: H0.

Oléo du 10-11-30 au 15-1-31, 12 piq.

Le 11-2-31: H0.

Dosage cholestérol: 3 gr. 40.

Obs. XIX. — N° 99.175. Marie, 42 ans, ménagère.

Syphilis humorale chez une bacillaire.

5 juin 1929.

Revient du sanatorium, où elle a été soignée pour tuberculose pulmonaire.

BW: H0.

Le 14-6-29: H0.

Bismuth du 19-6-29 au 2-9-29, 12 piq.

Le 30-9-29: H0.

Oleo Bi du 4-10-29 au 20-12-29, 10 piq.

Le 13-1-30: H0.

Oleo Bi du 22-1 au 28-3, 10 piq.

Le 20-4-30: H0.

Sulfar 0 gr. 06 le 5-5-30: hémoptysie.

Oléo du 29-5-30 au 25-7-30, 12 piq.

Le 29-8-30: H0.

Le 10-12-30 cholestérol 2 gr. 80.

Le 7-1-31, H0 malgré le traitement réducteur.
Cholestérol: 2 gr. 76.

Obs. XX. — B... Lucie, 47 ans, concierge.

BW irréductible.

Envoyé le 30 juin 1926 pour sinusite BW : H0 syphilis humorale.

Du 23-7-26 au 14-9-26, 6 gr. 45 de novar.

Le 23-10-26: H0.

Du 29-10-26 au 11-1-27, 5 gr. 75 de 914.

BW le 12-3-27: H0.

Série QB, puis du 3-5-27 au 19-7-27, 5 gr. 10 de 914.

BW le 6-9-27 H0.

Série Arqueritol:

6 piqûres du 6-9-27 au 7-10-27. BW le 12-11-27: H0.

Erythrolues du 25-11-27 au 6-1-28.

BW le 7-2-28 H0.

Le 14-2-28 pyrethothérapie Dmelcos, 12 piqûres.

Le 8-5-28: H0.

12 piq. de Lipiodol et 8 piq. d'Arqueritol du 15-5-28 au 19-6-28.

Le 2-10-28 H0.

Radiothérapie de la rate:

6 séances de R. X du 2-10-28 au 26-10-28.

BW le 7-11-28: H0.

Série d'arqueritol et de lipiodol.

Le 23-1-31: H0.

Radiothérapie de la rate: 2 séances le 12 et 19 avril 29; le 8-5-29: H0.

Série de solmuth du 12-6-29 au 31-7.

Le 9-10-29: H0.

Le 16-10-29, 8 piqûres de solmuth jusqu'au 11-12-29.

Le 9-4-30: H0 H0.

Série de muthanol avec autohemo jusqu'au 11-6-30:
H0.

Le 8-11-30: H0.

Série d'hyposulfite mais le 12 nov. 1930, après injection d'hyposulfite à la 3^e piqûre vomissements ayant débuté en plein sommeil à minuit (la piqûre avait été faite à 20 heures), et la malade s'étant endormie est réveillée par des frissons: malaise céphalée et nausées le tout a duré 3 jours.

Le dosage du cholestérol montre 2 gr. 20.

Obs. XXI. — N° 97.399, 30 ans.

Le 15-2-29. Eczéma papulo-vésiculeux du visage, du tronc et du cou. Insomnie.

Antécédents: hystérectomie pour salpingite. Trois fausses-couches. Aurait déjà été traitée et aurait un BW + depuis 3 ans.

BW: H0.

Autohemo et guérison de l'eczéma:

Le 22-2-29, 0 gr. 30 de 914; on arrête après 2 gr. 20 car intolérance.

Du 5-4-29 au 22-5-29, 10 piq. de muthanol.

Réduction de BW: H8.

3 séries de bismuth. H8.

En 1930 du 22-2-30 au 2-4-30, 12 piq. de HgCy.

Le 3-5-30: H8.

Le 16-6-30. Eczéma rechute. BW le 9-7-30 H0.
Autohemo, 10 injections.

Le 10-12-30 H0 et persistance de l'eczéma.
Cholestérol, 3 gr. 95.
Sulfar mal supporté.
Série de QB. La réaction de BW reste positive mais
le dosage du cholestérol montre 2 gr. 80.

Communiqué par le Dr Louste.

Obs. XXII. — Agé de 28 ans.
Accident primitif, traité par cyanure intra-veineux et
bi-iodure intra-musculaire.
3 séries jusqu'au 14 juillet 1914.
Prisonnier de guerre jusqu'à fin novembre 1918.
S'est relativement traité dans le camp prisonnier avec
liqueur de Van Swieten: 3 séries de 1 mois chaque an-
née en 1916, 1917, 1918.

Revu décembre très fatigué. Amaigrissement.
Réflexes bons: mais BW + + + +
Hecht + + + +
Série de novar de 5 gr. 80.
— BW + + + +
Série de novar de 6 gr. 20.
Série d'huile grise.
Série de bi-iodure et cyanure.
Ensuite 3 séries de 15 piqûres de bismuth QB. + + + +
2 séries bismuth colloïdal + + + +
2 séries mixte conjugué AS. + + + +
HG. + + + +
Traité jusqu'en 1926 sans aucune modification de
la sérologie.
Mis au repos de tout traitement pendant 6 mois.
BW. — — — +
H. — — + +

Série benzobismuth.

Conjugué avec énécol intra-veineux 2 fois la semaine
15 piqûres de chaque.

BW — — + +

Hecht — + + +

Repos 6 mois BW — — — —

Hecht — — — +

Repos 6 mois — — — —

— — — —

Depuis cette époque sang toujours négatif à toutes les méthodes. Etat général excellent. Fait par prudence une série de traitement par an.

Note. — Arthritique. Tendance obésité. Troubles hépatointestinaux très améliorés par cure sérieuse Vichy depuis 1928.

Avant la cure:

Dosage du cholestérol 2 gr. 40

Après la cure 1 gr. 60

Communiqué par le Dr Louste.

Obs. XXIII. — 46 ans.

Syphilis ignorée probablement, chancre mixte à 21 ans au régiment, n'a jamais eu aucun traitement.

Vu en 1924 pour céphalée, amaigrissement, infidélité de mémoire, insomnie.

Somatiquement rien.

BW + + + +

Hecht + + + +

Calmette-Massol + + + +

Traitement d'attaque novar: 2 séries de 6 gr.

Amélioration considérable de l'état général, invariabilité de la séro-réaction.

Fait pendant 3 ans des séries alternantes d'huile grise, bi-iodure et bismuth.

Aucune modification sérologique.

Mis au repos six mois: BW — — — +

Hecht — — + +

3 séries BI et Hg BW — — — +

— — + +

Repos 6 mois BW — — — —

— — — +

Depuis état général excellent mais conserve toujours

BW — — — +

— — + +

n'a pas eu de traitement depuis 6 mois.

Note: Négociant en vins, bon vivant.

2° BW irréductibles avec : évolutive.

Obs. XXIV. — 33 ans, marinier.

Le malade entre le 20 septembre 1930 au pavillon Bazin, porteur d'une roséole. Il présente sur l'abdomen quelques éléments papuleux infiltrés avec collerette de Bielt; plaques muqueuses buccales, angine syphilitique. Il se plaint de céphalée, de douleurs articulaires.

On constate une adénite inguinale bilatérale. La contamination daterait de juillet 1930.

On fait une première série de novarsénol-benzol totalisant 5 gr. 20 sans aucun résultat.

Le 10 octobre le Wassermann est encore positif. On pense à une arsénorésistance.

Le malade est mis au bismuth.

Malgré le traitement apparaissent des lésions buccales. Sur les lèvres se forme un accident chancroforme et sur les bords de la langue des lésions ayant

tous les caractères des plaques muqueuses, et ceci déjà malgré 5 piqûres de bismuth.

L'ultra est positif au niveau des lésions.

Le malade est mis au cyanure.

Le 5 novembre, malgré 3 injections de cyanure, les lésions buccales persistent. De plus sont apparues des lésions de stomatite.

On commence une série d'autohémothérapie.

Le 20 novembre, le Bordet-Wassermann donne H2 le 24 novembre ou ajoute au cyanure des piqûres d'huile grise, le 9 décembre, les lésions buccales persistent toujours.

L'examen ultra-microscope révèle la présence de tréponème.

Le 10 décembre on pratique une injection de crysalbine, de 5 centigrammes.

Le lendemain 11 et le 12 décembre, l'examen du rein montre des traces d'albumine qui atteignent le 13, 1 gr. pour s'effacer progressivement jusqu'au 22 décembre.

Le 22 décembre, la réaction de Bordet-Wassermann est toujours positive, le 26 décembre de nouvelles lésions buccales à titre de plaques muqueuses apparaissent sur la muqueuse jugale, le Wassermann est toujours complètement positif.

Le malade est alors mis au zinc sulfarsénol et reçoit 2 gr. 38 de zinc sulfarsénol.

Le 23 janvier, un ultra-microscope pratiqué sur les lésions buccales montre qu'il n'y a plus de tréponème, mais le Bordet-Wassermann reste toujours complètement positif et le malade sort sur sa demande.

Obs. XXV. — N° 101.883. U... Robert, 20 ans, polisseur.

Syphilis clinique avec BW + d'emblée

Le 23-2-30 petite chancrelle au sillon B Reputial, bûlon inflammatoire de l'aîne.

Le 14-6-30, chancre ulcéreux du sillon B R avec adénite inguinale droite. Début de roséole.

Ultra +

BW le 18-6-30: H0.

Du 18-6-30 au 30-7-30, 914: 5 gr. 70.

Le 10-7-30: H0.

Du 10-7-30 au 27-8-30, 4 gr. 80 de novar. W: H0.

Hyposulfate de soude: 6-9-30 au 5-11-30, 10 injections. BW 10, le 5-11-30.

BW le 21-1-30: H0.

Série QB: dosage du cholestérol 1 gr. 70.

3° BW irréductible avec arsено-résistance.

Obs. XXVI. — Femme de 28 ans.

Syphilis en janvier 1925, constatée à Saint-Lazare, roséole et plaques muqueuses. Bordet-Wassermann totalement positif.

Disparition rapide des accidents par le 914, mais la malade garde un Wassermann positif.

Suivie régulièrement de 1925 à 1929 à Broca où pour des raisons de convenances personnelles la malade n'accepte qu'un traitement intra-veineux de 914. La réaction de Bordet-Wassermann reste totalement positive.

Vue en octobre 1930: Bordet-Wassermann H0. Aucun signe de syphilis clinique. Dosage de cholestérol: 1 gr. 60. Vient de recevoir une série de 914 qui dépasse 4 gr. 60.

On parvient à faire accepter à la malade une série de bismuth oléo-soluble qui ramène la réaction à H5 puis une 2^e série de bismuth oléo-soluble qui négative définitivement la réaction en janvier 1931.

Obs. XXVII. — Femme âgée de 33 ans.

Plaques muqueuses buccales.

En 1922, soignée à Marseille par le 914. Peu de renseignements sur l'action du médicament.

Irrégulièrement suivie jusqu'en 1925. Elle se fait suivre à Saint-Louis tout d'abord, puis à Saint-Lazare ensuite. Bordet-Wassermann totalement positif.

En novembre 1930, la malade nous dit à ce propos qu'il a toujours été positif.

Elle a refusé jusqu'ici toute piqûre intra-musculaire, car elle redoute la petite douleur qui suit l'injection et surtout les accidents buccaux qu'elle aurait eu après deux piqûres de bismuth insoluble.

Après avoir reçu des soins buccaux, elle est soumise à une série de bismuth oléo-soluble qui donne H4. Une deuxième série, ramène le Wassermann à la négativité.

Obs. XXVIII. — N° 102.291. Robert, 34 ans, contrôleur de l'enregistrement.

BW irréductible par *semi arsens* résistance chez un malade porteur d'un lupus érythémateux. Syphilis lupiforme.

Début en 25 ou en 27 par érythème sur l'aile droite du nez qui devient papuleux en juillet 1929.

En novembre 1929 l'examen bactériologique montre l'absence de champignons et un BW H0.

Antécédents personnels: parents bien portants, sœurs et frères trois, un frère tué à la guerre et une sœur morte de croup en bas âge.

Pas de chancre.

Pas de roséole.

Aurait eu en 1922, pleurite gauche. Pas de BK en 1925.

Le 17-2-29: H0.

914: 6 gr. 20 du 17-2-30 au 9-4-30.

Le 14-5-30: H0.

Du 21-5 au 7-7-30, 6 gr. 30 de 914.

Le 10-9-30: H0.

Oleo Bi du 17-9 au 21-11-30 H5.

Nouvelle série d'oleo: 9-1-31 au 20-3-31, H8.

Dosage du cholestérol: 2 gr. 81.

4^e *Heredo E et BW irréductible*

Obs. XXIX. — 31 ans, sans profession, 99.703.

Hérédo-syphilis probable. La mère a eu cinq grossesses, dont quatre morts en bas âge.

La malade aurait eu une lésion pulmonaire bacillaire en 1920 avec bacilles de Koch dans les crachats, soignée à un Dispensaire de l'Office Public d'Hygiène Sociale.

Le Bordet-Wassermann est complètement positif: H0.

Elle reçoit une première série de sulfarsénol du 5 août 1929 au 25 septembre 1929, totalisant 4 gr. 20.

Deux mois de repos.

Le 18 novembre 1929, Bordet-Wassermann: H0.

Elle reçoit une nouvelle série de sulfarsénol totalisant 4 gr. 40 du 25 novembre au 24 janvier.

Un mois de repos.

Le 14 février 1930 son Bordet-Wassermann donne H2.

Le 21 février 1930 on recommence une série de sulfarsénol au cours de laquelle elle totalise 4 gr. 20 du 21 février au 20 avril.

Le 21 mai 1930, Bordet-Wassermann: H0.

Nouvelle série de sulfarsénol le 26 mai 1930 où elle reçoit 3 gr. 80 du 26 mai au 25 août.

Le 18 août, le Bordet-Wassermann donnait H2.

Le 22 août 1930, on refait une nouvelle série de sulfarsénol au cours de laquelle pour la première fois on atteint les doses de 54 et de 60 centigrammes, ceci pour une malade pesant 48 kilos. Elle reçoit du 22 août au 24 octobre 3 gr. 60 du produit.

Un mois de repos.

Le 26 novembre Bordet-Wassermann: H0.

Le dosage du cholestérol donne 2 gr. 7.

Nouvelle série de sulfarsénol où elle reçoit 4 gr. 20 sans aucun résultat, et le 13 janvier 1931, son Bordet-Wassermann est toujours irréductible.

Hérédosyphilis et BW irréductible.

Obs. XXX. — N° 580. Agée de 24 ans.

Antécédents. — La mère avait un BW totalement positif, et est morte à Laennec en août 1930 après une hémiplégie.

BW irréductible depuis mai 1917, époque à laquelle une réaction de BW pratiquée pour examen complet montre une réaction totalement positive.

Depuis cette époque malgré tous les traitements employés (914, bismuth et mercure), la réaction demeure complètement fixée dans une positivité totale.

La pyréthérapie reste sans résultat; de même la

malariathérapie pratiquée le 17 juin 1930 ne fait pas varier la réaction.

Un examen complet de la malade ne montre aucun stigmate clinique de syphilis. La ponction lombaire pratiquée le 12-5-30 avait montré:

alb. 0,45

cyt 41,2

BW: H0.

Benjoin positif.

Le dosage du cholestérol montrait 2 gr. 80.

Echec de tous les traitements réducteurs. La malade garde son BW irréductible. Il y a ici association d'hypercholestérolémie et de syphilis évolutive à localisation nerveuse probable.

CONCLUSIONS

I. — La réaction de Bordet-Wassermann sera dite irréductible lorsqu'en l'absence de symptômes cliniques de la maladie et malgré un traitement intensif et régulier poursuivi pendant un temps suffisant, la réaction demeure fixée dans sa positivité : irréductible.

II. — Sous ce nom de Bordet-Wassermann irréductible se rangent, en pratique, trois ordres de fait d'une étiologie différente, d'un pronostic différent, et relevant d'un traitement différent.

Les irréductibilités de la réaction peuvent être dues : à des résistances thérapeutiques, à des syphilis évolutives, à une perturbation physico-chimique du sérum.

III. — Parmi les faits de résistance thérapeutique de beaucoup les plus importants sont les séro-réactions positives dues à une demi-arséno-résistance.

Ces faits sont connus, depuis longtemps déjà, par

les travaux de Gougerot qui ont montré qu'il existait une véritable gamme des syphilis de moins en moins sensibles à l'arsenic, en un mot, de plus en plus arséno-résistantes.

Ces séro-réactions positives dues à la semi-arséno-résistance seront rapidement négativées par l'emploi d'un traitement bismuthique et mercuriel. Elles seront évitées par l'emploi systématique des cures pluri-médicamenteuses dès le début du traitement. Elles ne comportent pas en elles-mêmes un pronostic grave.

IV. — Les syphilis évolutives, en dehors de lésions apparentes, peuvent être à l'origine des séro-réactions demeurant positives malgré tous les traitements.

Des observations indiscutables ont été rapportées de Bordet-Wassermann irréductibles évoluant vers une syphilis de localisation nerveuse, de pronostic grave et de terminaison quelquefois fatale.

Pour rares qu'ils soient, la seule possibilité de ces cas commande un traitement suivi, régulièrement conduit, et fera réserver le pronostic avec prudence, jusqu'au moment où l'on pourra éliminer formellement l'éventualité d'une syphilis évolutive.

V. — Les perturbations physico-chimiques du sérum peuvent, dans certains cas, être à l'origine de l'irréductibilité de la réaction.

Parmi ces causes physico-chimiques, l'augmentation des graisses et des lipoides du sang, dont la cho-

lestérine est le plus sûr et le plus constant des témoins, est une des causes importantes.

La coexistence d'irréductibilité de la réaction et de l'hyper-cholestérimie, l'action d'un traitement réducteur de la cholestérine sur la positivité de la réaction, en dehors de tout traitement spécifique, semblent des arguments suffisants.

Toute possibilité de coïncidence peut être éliminée du fait du retour de la réaction à la positivité, qui s'observe après abandon du traitement réducteur de la cholestérine lorsque le taux du cholestérol sanguin s'élève à nouveau.

VI. — On emploiera comme traitement réducteur soit les cholagogues par voie buccale, soit l'insuline en injections sous-cutanées après injection ou ingestion de glucose.

Le pronostic dans ces cas n'est évidemment pas comparable à celui des syphilis évolutives et on ne risque pas d'être imprudent en affirmant qu'il est bénin.

VII. — De tous ces faits, il résulte qu'un diagnostic étiologique est nécessaire avant de pouvoir porter un pronostic approprié dans l'irréductibilité d'une réaction de Wassermann.

Ce même diagnostic étiologique est indispensable pour l'institution d'un traitement convenable.

Les différences qui sont à l'origine de l'irréductibilité de la réaction de Wassermann expliquent dans une certaine mesure les différences d'opinions, de pronostics et de traitements qui ont été formulées sur ce point de la syphiligraphie.

Il nous montre l'impossibilité et l'imprudence de vouloir dicter à l'avance une thérapeutique standard.

Vu : le Doyen

BALTHAZARD

Vu : le Président

GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

AMBARD. — Rôle des lipoides dans les phénomènes de l'hémolyse. — Sem. médicale, 1918, n° 30.

ARMAND DELILLE. — Le mécanisme de l'immunité anticorps antigène et déviation du complément. — Monographie clin., Masson, Paris.

BAR et DAUNOY. — Valeur de la réaction de Bordet-Wassermann au point de vue du diagnostic de la syphilis latente du nouveau-né. — Société Biol., 1908, n° 22.

BELGODÈRE. — Réaction de Wassermann. — Le Monde Médical, p. 608, 15 mai 1929.

BITTROF. — Munchen med. — Wochen, 14 nov. 1916, IXIII, n° 4, p. 1646.

BORDET. — Les propriétés des anti-sensibilisatrices et théories chimiques de l'immunité. — Ann. de l'Institut Pasteur, 1904, n° 110.

— Les sérums hémolytiques. — Ann. Inst. Pasteur, 1900, n° 5.

- BORY. — Rôle respectif du sérum et de la globuline dans la réaction de Wassermann. — Soc. de Biol., 9 mars 1918.
- La nature des composants de la « réaction. — Soc. Biol., 9 février 1918, et Soc. Médic. Hôp., 22 février 1918.
- BUSMAN et STOKES. — Am. J. of Sciences, nov. 1920, p. 658.
- CERF, KNEGBEN et PAULY. — Les réactions de B.-Wassermann irréductibles. — L'Hôpital, juillet 1926, n° 170, p. 414.
- CHADZINSKI. — Quelle est la valeur de la réaction de B.-W. pour le diagnostic et le traitement de la — 8 janvier 1914.
- CHEVALLIER P. — Les syphilis évolutives à Wassermann négatif. — L'Hôpital, n° 212 *bis*, avril 1928, p. 248.
- COSMADIS. — Réaction de B.-W. irréductible et cholestérine. — Roussy Veninink Derma., 8 oct. 1928, p. 792-800.
- CORNILL et STILLANS. — A.M.A., IXXII, n° 8, p. 551.
- DALAND. — Pseudo positive Wassermann Reaction in a case of Uremia and Intestinal toxemia proceeding. — Am. Assoc. Immunol, may 10-1915.
- DESMOULIÈRES. — L'antigène dans le Wassermann. — 23 sept. 1912. Ac. des Sciences.

— Deuxième note. Ac. des Sciences, 4 nov. 1912.

DROUIN. — Thèse Paris, 1920.

DUJARDIN (Prof.), de Bruxelles. — Une période critique du traitement de la syphilis. — La Médecine, p. 1093, nov. 1928.

FALLS et MOORE. — Valeur du B.-W. dans la grossesse. — A. M. A., *IXVII*, n° 8, p. 574.

FISCHER. — The Wassermann test applied with larger amount of serum. — Deutch Med. Wochen, 3 fév. 1916, *IXII*, n° 5.

FOUQUET. — Les arséno-résistances dans la syphilis. — La Consultation, fév.-mars 1931.

FOX. — The principles and technique of the Wassermann. — N. Y. Med. Record, 1909.

GALLIOT. — Syphilis à réaction de B.-W. irréductible. — Soc. Dermato., n° 3, mars 1929, p. 277.

GAUCHER, PARIS et DESMOULIÈRES. — Sérum sanguin des syphilitiques. — Ac. de Méd., 16 juillet 1912.

GAUTIER Marthe. — La réaction de Bordet-Wassermann est-elle une réaction spécifique? — Thèse Paris, 1919.

GREENBAUM et WRIGHT. — The value of non specific proteintherapie in syphilis. — Arch. of Derm. et . Déc. 1925, *XII*, p. 858.

- GOUGEROT. — La syphilis en clientèle. — Maloine.
- Syphilis demi-arséno-résistante. — Bull. Général de Thérapeutique, février 1924, p. 49.
- GOUGEROT et FERNET. — Syphilis primaires retardées. Echec des traitements prophylactiques trop courts. — Journal des Praticiens, 29 déc. 1923, n° 52, p. 850.
- GOUGEROT et GERAY. — Syphilis demi-arséno-résistante conjugale guérie par le bismuth. — Paris Médical, 3 mars 1925, p. 299.
- GOUGEROT. — Paradoxes et imperfections de la réaction de Wassermann. — Journal des Praticiens, XXXVIII, 1924, p. 785.
- Poussées paradoxales de B.-W. positifs au cours du traitement syphilitique intense. — Paris Médical, 11 octobre 1924, n° 41, p. 289.
- GOUGEROT et PEYRE. — Réactions de Wassermann irréductiblement positives malgré des cures intensives avec des oscillations de réactions négatives de causes inconnues. — Annales des maladies vénériennes, juin 1926.
- Bordet-Wassermann oscillant à longues périodes malgré la continuation du traitement. — Annales des maladies vénériennes, juillet 1926.
- Oscillations positives chez des malades ayant eu un Bordet-Wassermann négatif au cours de traite-

ments anti-syphilitiques intenses. — Annales des maladies vénériennes, sept. 1926.

GOUGEROT. — La syphiligraphie en 1928. — La Médecine, p. 1045, année 28.

GOUGEROT et THIROLOIX. — Trait. des W. irréductibles. La Médecine, 1928, p. 1105.

GOUGEROT et RAGU. — B.-W. irréductible. — Société dermat., janvier 1931, p. 53.

GOUGEROT et PEYRE. — Protéino-pronostic de la syphilis par intra-dermo-réaction de protéines non spécifiques. — Monde Médical, 1^{er} déc. 1927.

GOUGEROT. — Actualités dermatosyphiligraphiques. La Médecine, déc. 1926.

GOUGEROT, FERNET et PEYRE. — B.-W. des arséno-résistants. — Soc. Dermato-syphiligraphie, 12 juin 1924, p. 294.

GOUGEROT et PARENT (F.-M.). — Thérapeutique antisiphylitique et réaction de Wassermann. — Ann. maladies vénériennes, n^{os} 11, 12 (1911) et n^{os} 2, 4 (1912).

GOUGEROT. — Polyintolérances aux antisiphilitiques. Syphilitiques polyintolérants au mercure, arsenic, bismuth. — Paris Médical, 6 mars 1926.

GRENET et DROUIN. — Gazette des Hôp., avril 1920.

— Soc. Biol., 14 février 1920.

- HALLION. — Notion générale sur les anticorps. —
Presse méd., 1906, n° 78.
- Les anticorps, la déviation du complément. —
Presse méd., 1906, n° 82.
- Spécificité des anticorps, sensibilisatrice et alexine.
— 1906, n° 82.
- HENES-EDWIN. — Cholesterinemia and the Wassermann reaction. — The American Journ. of ,
p. 685, oct. 1920.
- Cholesterinemia and the Wassermann reaction. —
Journ. A. M. A., 12 juin 1915, p. 1969.
- HENES. — Prognostic value of cholesterinemia in
chronic Nephritis. — New-York State, Journ.
med., XV, n° 8, p. 310.
- HEIMANN. — The Wassermann reaction as a clinical
test with special reference an its bearing on matrimony. — Journ. of A. M. A., 1 mai 1915, p. 1463.
- HERROLD. — Protéino-thérapeutique dans le traitement de la syphilis résistance. — A. M. A., juin 1926.
- JACOB et BEINHAEUER. — Hyposulfite dans la syphilis.
— A. M. Med. Ass. Prelim. Report, sect. derm. and syphil., p. 187-192, année 1926.
- JEANSELME et M. BLOCH. — La réaction de B. W. Son interprétation actuelle. Bull. méd., 23 sept. 1919.

- KEYES. — Some clinical features of the Wassermann reaction. *Journ. of Am. A.* IXIV, n° 10, p. 804.
- KOLMER, HEIST, TRIST et PEARCE. — Non specific complement fixation. *Journ. of Infect.* Bisense, 1916, n° 1.
- LARKIN, LEVY FORDYCE. — The value of Wassermann réaction. *Journ. of A. M. A.* IXX, n° 21, p. 1589.
- LEMAIRE. — Etude clinique biologique et pathogénique des dépôts cholestérinémiques. Thèse, Paris, 1928.
- LEE D. CADDY. — Les bains chauds dans le traitement des W. irréductibles. *Am. Journ. Syphil.*, p. 313, 1929.
- LESNÉ et M^{me} ARDOUIN. — Du rôle joué par l'organisme dans certains cas d'arséno-résistance. *Sté Dermat. et Syph.*, 12 fév. 1931, p. 220.
- LEVADITI et NICOLAU. — Le bismuth et la syphilis. *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, p. 179.
- LEVADITI et YANAMOUCHE. — Séro-diagnostic de la syphilis. *Sté Bio.*, 21 déce. 1907.
- LORD (de Baltimore). — Etude du Wassermann irréductible. *Med. Smith Med. Journ.*, 1928, XXI, p. 636.
- LOUSTE et MONTLAUR. — Rôle de la cholestérine dans la réaction de W. *Sté Méd. des Hôp.*, 7 nov. 1913, p. 467.

- MAC CAFFERTY et MAC GRÉGOR. — Le bismuth dans le W. irréductible. *Am. jour. of Med Sciences*, juillet 1925, p. 22.
- MARSHALL et SHERA. — *Lancet*, juin 1921, p. 1299.
- NICOLAS et GATÉ. — La sérologie a-t-elle transformé le problème du diagnostic et du traitement de la syphilis. *Monde Médical*, 1^{er} sept. 1929, n° 755.
- NICOLAS et GATÉ. — La réaction de Wassermann dans le sang. *Ann. Dermato*, p. 121, année 1920.
- NICOLAS et GATÉ. — La réaction de W. positive a-t-elle une valeur absolue. 39 % de réaction positive chez les non-syphilitiques. *Sté Dermato*, 23 avril 1914.
- NORMAN TOBIAS. — Le B. W. irréductible. *Am. Journ. of Syphil.* Année 1928. T. XII, p. 396.
- NICOLAS et CHARLET. — Variations de la réaction de Wassermann faite en série chez les syphilitiques traités. *Ann. Sté Dermato*, 1912.
- OGLIASTRI. — Les Wassermann oscillants. Thèse, Paris, 1929.
- OTTENBERG. — Relability of the Wassermann reaction. *Arch. Intern. médecine*, XIX, p. 457.
- PICCARDI et BRUNETTI. — Observations et expériences de réinfection et superinfection syphilitique chez l'homme. *Giorn. Italiano di Derm. sifiligr.* Oct. 1928.

FORCELLI. — Les syphilis à séro-diagnostic irréductible. *Gion, Ital. di Derm. et Sifilig.*, 1928, p. 632.

RAVAUT. — Les erreurs d'interprétation de la réaction de B.-W. *Ann. de Derm. et Syph.* Mai 1914.

RAVAUT. — Sté Dermato : Discussion, M. Ravaut, M. Gaté, 2 juillet 1914.

RAVAUT. — Que peut-on demander à la réaction de Wassermann : La Syphilis, *Journal Méd. Français*, déc. 1928.

RAVAUT, BOCAGE et RICHON. — Discussion à la Sté Dermato, 14 mars 1929, page 280.

RENAUD. — La partie de la réaction de Wassermann dans la pratique médicale. *Sté Méd. Hôp.*, 28 mars 1924, p. 389.

RÉUNION DERMATOLOGIQUE DE LYON. — In *Bull. Sté Dermato*, n° 3, mars 29, p. 198 à p. 208.

SACHS. — *Berl. Klin. Wochen.* III, p. 2066.

SEZARY, PERNET et GALLERAND. — Les poussées temporaires de la réaction de Wassermann dans la syphilis tardive. *Presse méd.*, 2 juillet 1927.

SCHWARTZ et LEVIN. — Bismuth dans le traitement de la syphilis. *Med. et Record journ.* Déc. 1924, p. 547.

SCHULMANN et G. LÉVY. — A propos du Wassermann irréductible. *Sté Dermato*, 12 fév. 1931.

- SCHULMANN. — Le B.-W. irréductible : Echos de la Médecine, mars 1931.
- SCHULMANN et G. LÉVY. — Le problème de l'irréductibilité de la réaction de Wassermann. Ann. Dermato, fév. 1930, p. 196.
- SCHULMANN. — Bull. Société Dermato. 3 nov. 1928, p. 836.
- *Id.*, 27 janvier 1929, p. 198.
- SICARD, HAGUENAU et WALLICH. — Pyréthérapie réglée dans la P.-G. par injection veineuse de vaccin antichancrelleux. Sté de Neuro., 7 juillet 1927 et Presse Méd., 14 sept. 1927, p. 74.
- SICARD et HAGUENAU. — P.-G. et pyréthérapie. La Méd. nov. 1928, p. 1082.
- SPILLMANN et LASSEUR. — La séro-réaction de la syphilis. Ann. Dermato. Déc. 1920, n° 12, p. 507.
- STOKES. — Modern clinic syphilology Saundersns. Phila. 1926, p. 1066.
- SUTTON. — Traitement par le bismuth dans la syphilis. Calif et Western médecine. Fév. 1927, p. 197.
- SYMMERS, DARLINGTON and BITTMANN. — The value of the Wassermann réaction. J. A. M. A. IXX, p. 279.
- THIBIERGE. — Les méfaits de la réaction de Wassermann : Sté Dermato, 28 novembre 1918.
- THIELE and EMBLETON. — Zeit f. Immunitats Forsch. Exp. Thérapeutique, XVI, n° 4, p. 430.

VERDAZZI et URBANI. — The Wassermann reaction positive in chronic diseases of the liver. *Policlinica*, XXII, n° 12.

WALKER. — Spécificity of cholesterine with syphilitic serum and of cholesterin reinforced heart anti-gène in the Wassermann reaction. *Arch. Intern. of Med.* Oct. 1914, XIV, p. 563.

WERNIGHK. — Hyposulfite dans les syphilis arsénorésistantes. *Am. Journ. of Syphilis*. Juillet 1925, p. 563.

WILE. — Les Wassermann irréductibles. *Ann. clin. med.* Juin 1926, IV, p. 1026.

WOLBARST. — Les contradictions du Wassermann envisagées au point de vue clinique. *New-York Med. Journ.*, 31 janvier 1920, p. 177.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, boul. St-Germain, Paris
